

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1952-1953. — N° 181

L'ANÉMIE AU COURS DES SYNDROMES D'INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE

THÈSE

présentée à la

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 11 juillet 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

M. GATEL Marc

né le 11 juillet 1925, à Lyon (Rhône)



LYON

IMPRIMERIE NOUVELLE LYONNAISE

3, Rue Sainte-Catherine, 3

—
1953

L'ANÉMIE AU COURS DES SYNDROMES
D'INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1952-1953. — N° 181

L'ANÉMIE AU COURS DES SYNDROMES D'INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE

THÈSE

présentée à la

FACULTE MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 11 juillet 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

M. GATEL Marc

né le 11 juillet 1925, à Lyon (Rhône)



LYON

IMPRIMERIE NOUVELLE LYONNAISE

3, Rue Sainte-Catherine, 3

—
1953

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. J. LEPINE.
Doyen	M. J. GATE.
Assesseur	M. H. HERMANN.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, VILLARS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATE, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT.
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT.
Clinique chirurgicale A.....	SANTY.
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER.
Clinique ophtalmologique.....	BONNET.
Clinique urologique.....	REBATTU.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOUT.
Clinique dermatologique et syphiligraphie.....	GATE.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.....	DECHAUME.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINET.
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON.
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD.
Clinique stomatologique.....	DUCLOS.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.....	BERNHEIM.
Pharmacie et pharmacologie.....	LEULIER.
Physiologie.....	HERMANN.
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN.
Physique biologique, radiologique et physiothérapie.....	PONTHUS (détaché à Beyrouth).
Médecine du travail.....	MAZEL.
Parasitologie et pathologie exotique.....	GARIN.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET.
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBON.
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	DELORE.
Anatomie.....	GABRIELLE.
Pathologie interne.....	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME.
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY.
Histologie.....	NOEL.
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL.
Médecine légale et déontologie.....	BOURRET.
Thérapeutique.....	LEVRAIT.
Hygiène.....	SOHIER.
Biologie médicale.....	JOURDAN.
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND.
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN.



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chimie organique et toxicologie.....	MM. BADINAND.
Obstétrique.....	BANSSILLON.
Pharmacie et pharmacologie.....	DREVON.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.		MM.	
Physique biologique....	BERGER.	Bactériologie	BERTOYE A.
Parasitologie	COUDERT.	Physiologie	CHATONNET.
Parasitologie	ROMAN.	Physiologie	CIER.
Histologie	TUSQUES.	Biochimie médicale.....	CREYSSSEL R.

AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
Pathologie médicale...	BRUN.	Obstétrique	MATHIEU J.
Pathologie médicale...	GIRARD M.	Anatomie pathologique..	GUICHARD
Pathologie médicale...	GIRARD P.	Anatomie	LATARJET.
Pathologie médicale...	JEUNE.	Urologie	PERRIN.
Pathologie médicale...	VACHON.	Ophtalmologie	PAUFIQUE.
Pathologie médicale...	GALY.	Neuro-chirurgie	LEQUIRE.
Pathologie médicale...	GONIN.	Oto-rhino-laryngologie..	MAYOUX.
Pathologie chirurgicale..	BERARD.	Dermato-syphiligraphie..	THIERS.
Pathologie chirurgicale..	DESJACQUES.	Médecine légale et Méde-	
Pathologie chirurgicale..	LARRY.	cine du travail.....	ROCHE.
Pathologie chirurgicale..	TRILLAT.		
Pathologie chirurgicale..	DARGENT.		
Pathologie chirurgicale..	MANSUY.		
Pathologie chirurgicale..	GUILLET.		
Orthopédie	MARION Joseph		
Obstétrique	BROCHIER.		
Obstétrique	MAGNIN.		

	CHARGE DES FONCTIONS	
	MAITRE DE CONFERENCE	
	AGREGE	
	Hgiène	BENAZET

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

Hygiène.....	BENAZET.
--------------	----------

JURY

MM. Professeur CROIZAT, *Président du Jury de thèse.*
 Professeur agrégé THIERS.
 Professeur agrégé GUICHARD.
 Professeur agrégé P.-F. GIRARD.

CE TRAVAIL EST DEDIE

A MA FEMME

A MA MERE

A MON PERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MON ONCLE ET A MES TANTES

A MON BEAU-FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CROIZAT

Nous avons eu le privilège d'exercer dans son service les fonctions d'interne, pendant près d'un semestre. Nous avons trouvé chez lui une grande bonté et une simplicité charmante qui, jointes à la clarté de son jugement et de son enseignement, nous seront du plus grand profit dans notre carrière médicale future.

Nous le remercions de nous avoir confié le sujet de cette thèse. Qu'il veuille bien croire à notre respectueux attachement et à notre reconnaissance.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ THIERS

Nous avons passé auprès de lui l'un de nos meilleurs semestres. Nous avons été touché par sa cordialité et frappé par l'intelligence de sa pensée.

Nous le prions de croire à notre gratitude et lui exprimons notre reconnaissance d'avoir bien voulu accepter d'être parmi nos juges aujourd'hui.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. GUICHARD

Il a guidé avec indulgence nos premiers pas en médecine. Nous regrettons de n'avoir pu être son externe.

L'extrême étendue de son savoir nous a ouvert, en pathologie, des horizons nouveaux, et il est pour nous l'exemple d'un médecin plein d'enthousiasme.

Nous voulons lui exprimer notre admiration et notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P.-F. GIRARD

Nous avons exercé dans son service les fonctions d'interne, pendant un temps malheureusement bien trop court, mais cependant suffisant pour avoir pu apprécier sa bonté, son esprit ouvert et la clarté de son enseignement.

Grâce à lui, nous avons pu mettre un peu d'ordre dans nos modestes connaissances neurologiques.

Nous tenons à lui exprimer notre vive gratitude et à le remercier de bien vouloir nous juger.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUICHARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P.-F. GIRARD

MONSIEUR LE DOCTEUR REVOL

EXTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR GARDERE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SANTY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. BERARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLEMINET

MONSIEUR LE PROFESSEUR REBATTU

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ THIERS

A NOS

CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT :

MESSIEURS LES DOCTEURS

DENIS, G. DEVIC, AVET ET F. BRUN

MESSIEURS J. THIVOLET ET J. DESCOTTES

INTERNES DES HOPITAUX

AU DOCTEUR J. FAVRE-GILLY

Il fut à l'origine de ce travail, et nous tenons
à le remercier de l'aide précieuse qu'il nous a
apportée dans l'élaboration de cette thèse.

A TOUS MES CAMARADES D'EXTERNAT

L'ANÉMIE AU COURS DES SYNDROMES D'INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE

HISTORIQUE

Les modifications sanguines au cours des syndromes endocriniens ont déjà fait l'objet de nombreux travaux. On connaît l'anémie des Hypothyroïdies, dont une étude complète a été faite par le Professeur CROIZAT, dans la thèse de V. BOZONNET (Lyon, 1948). On sait également que dans l'Hypoparathyroïdie, le nombre des globules rouges est au-dessous de la normale. Enfin, il est établi, de façon maintenant classique (ROTKY, ASCHKENASY, SAINTON) que la polyglobulie accompagne les états d'hyperpituitarisme, en particulier le syndrome de CUSHING et l'acromégalie, à quelques exceptions près où une anémie a été rencontrée (BÉNARD, Thèse de COURJON).

Par contre, l'anémie apparaît comme étant un symptôme fréquent de l'Hypopituitarisme antérieur. SIMMONDS, le premier, la mentionne, en 1914, dans la description de la maladie qui porte son nom, et en 1918, il publie une seconde observation avec anémie. En 1933, SILVER rapporte un cas personnel de maladie de SIMMONDS, et cite plusieurs autres cas semblables (KEILMANN,^e GRAUBNER. ALTMANN) dans lesquels une

anémie est constatée. Mais c'est en 1937 que SNAPPER, GROEN, HUNTER et WITTS, à propos de 6 observations d'insuffisance antehypophysaire, dont 2 par tumeurs de l'hypophyse, commencent à faire le rapprochement entre anémie et hypopituitarisme.

En 1939, SHEEHAN dans un rapport groupant 51 cas de maladie de SIMMONDS, trouve, sur 30 cas comportant des examens de sang, 20 cas avec anémie, dont les 2 cas de SIMMONDS, celui de SILVER et 1 cas de SNAPPER (VEIL 1917, REYE 1921 et 1926, JAKOB 1923, REICH 1927 et 1930, RICHTER 1929, FARQUHARSON 1931, GALLAVAN 1932 et 1937, HOET 1933, RAN 1935, ROSE 1936, WERNER 1937, MEYLER 1938 et ESCAMILLA 1938).

En 1942, WITTS, à son tour, rapporte 2 observations d'insuffisance hypophysaire, dont une par cranio-pharyngiome probable, dans lesquelles une anémie est constatée. Egalement en 1942, ESCAMILLA et LISSER, après avoir analysé 101 cas vérifiés de nécrose post-puerpérale de l'hypophyse, et 158 cas typiques, mais non vérifiés, trouvent un taux moyen de 3.800.000 globules rouges, avec un minimum de 1.500.000.

Peu à peu, l'idée se fait jour que l'anémie, jusque là considérée comme un simple symptôme, peut avoir une relation avec l'hypopituitarisme, et les publications se multiplient avec MAC GAVACK, SACCONE, VOGEL et HARRIS en 1946, qui observent 1 cas de cranio-pharyngiome avec anémie, NAISS et FOSS en 1947, qui rapportent 1 cas de nécrose post-puerpérale de l'hypophyse avec anémie, WATKINSON et EVANS en 1947 qui décrivent 2 observations d'insuffisance hypophysaire comportant une anémie, et BLOOM et BRYSON en 1948 qui, à propos d'une observation de nécrose hypophysaire post-puerpérale, insistent sur les rapports existants entre l'anémie et l'hypopituitarisme. En 1948, également, les Américains DAUGHADAY, WILLIAMS et DALAND, dans un

important rapport sur les effets des endocrinopathies sur le sang, trouvent une anémie dans 4 cas vérifiés de nécrose post-puerpérale de l'hypophyse sur 5, dans 6 cas semblables, mais non vérifiés, et dans 6 cas d'hypopituitarisme par tumeurs sur 11.

Puis, en 1949, SHEEHAN et SUMMERS rapportent 2 cas de cranio-pharyngiome avec anémie, 12 cas de nécrose post-puerpérale de l'hypophyse, dont 7 avec anémie sur 11 comportant des examens hématologiques, et 4 cas d'hypopituitarisme dont l'étiologie est restée imprécise, et qui présentait une anémie importante.

SUMMERS, à nouveau, en 1952, observe 10 cas de nécrose post-puerpérale, dont 9 avec vérification. Ces 9 cas étaient anémiques.

Peu d'observations sont trouvées en France. En 1949, MOREAU, BOUVIER et Mlle FONTAINE décrivent un cas de maladie de SIMMONDS post-puerpérale, avec anémie discrète, et en 1952, ASCHKENASY, dans une importante étude, mentionne 2 cas personnels de cranio-pharyngiome, et 3 cas personnels d'adénome chromophobe, comportant une anémie. A Lyon, 2 observations de syndrome de SHEEHAN avec anémie, sont publiées par le Docteur GUINET, l'une en 1952, en collaboration avec le Docteur FAVRE-GILLY et le Professeur P.-F. GIRARD, l'autre en 1953 dans la thèse de Mlle TARDY.

L'anémie au cours des syndromes d'insuffisance antehypophysaire n'est donc pas une chose inconnue, mais l'attention ne fut pas spécialement attirée, si bien que l'on n'en trouve aucune description dans la littérature médicale. Elle fut considérée jusqu'ici uniquement comme l'un des symptômes de l'insuffisance antehypophysaire, et l'on n'a jamais essayé de dégager une véritable forme anémique de l'hypoantehypophysie. L'occasion nous en est fournie par l'observation d'un cas d'insuffisance hypophysaire par adénome chromophobe.

suivi pour anémie dans le Service du Professeur CROIZAT, d'un cas de cachexie de SIMMONDS ayant débuté par une anémie, qu'il nous a été possible de suivre personnellement dans le Service du Professeur CROIZAT, et d'un cas d'infantilisme probablement hypophysaire vu au Cabinet du Docteur FAVRE-GILLY, pour une anémie. Ces observations, jointes à celles trouvées dans la littérature médicale, nous permettent d'entreprendre une étude analytique de l'anémie des syndromes d'insuffisance antehypophysaire, et d'essayer d'en dégager une véritable forme clinique.



CHAPITRE PREMIER

LES SYNDROMES D'INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE

Ils se voient chez l'homme et chez la femme, mais avec une plus grande fréquence, semble-t-il, dans le sexe féminin. Ils peuvent survenir à tous les âges, à la puberté en particulier, et jusqu'à un âge assez avancé (70 ans environ). Ils se manifestent de façon variable selon l'âge, le sexe et l'étiologie, et nous allons d'abord étudier leurs caractères communs, cliniques et biologiques.

I. — Symptômes cliniques

Le début est très progressif, constitué par un ou plusieurs signes de la période d'état, qui peut mettre plusieurs années, en général de 2 à 10 ans, pour s'installer, et qui est caractérisée par :

— *des troubles génitaux*, constants et précoces, marqués par la perte de la libido, avec absence d'érection chez l'homme et frigidité chez la femme, et par des signes d'atrophie des récepteurs sexuels, avec atrophie testiculaire et aspect infantile du pénis et du scrotum chez l'homme, aménorrhée, atrophie mammaire et rétraction de l'utérus et du vagin chez la femme;

— *des modifications de la pilosité* : les aisselles et le pubis sont glabres; cette apilosité peut s'étendre au

thorax et aux membres, et au visage (le malade ne se rasant que de loin en loin). Les cheveux sont fins et blanchissent vite; les sourcils peuvent rester vivaces ou être clairsemés;

— *des altérations de la peau et des phanères* : la peau est mince, a perdu sa pigmentation, et est devenue lisse et froide. Elle peut se couvrir de placards de livedo, donnant au malade un aspect de sénilité précoce. Les dents tombent les unes après les autres, les ongles se strient et se cassent. La transpiration peut être abondante;

— *de l'asthénie* : la lassitude s'installe progressivement, par accès, et finit par confiner le malade au lit. L'effort intellectuel devient tout aussi pénible que l'effort physique. L'interrogatoire est difficile; la voix est monocorde et lente, traduisant l'apathie psychique; l'idéation est ralentie; l'écriture est difficile et saccadée. Le caractère se modifie : le malade devient indifférent et insociable. Enfin, il peut se produire des accès de somnolence, des bouffées délirantes et des crises céphalalgiques;

— *une atteinte de l'état général* : l'amaigrissement, contrairement à l'idée habituellement admise, est très tardif, et n'existe qu'à la période terminale. Les troubles de la régulation thermique sont constants, avec de l'hypothermie et de la frilosité.

Les symptômes digestifs peuvent être importants : anorexie, pesanteurs post-prandiales, vomissements, constipation ou diarrhée, douleurs abdominales paroxystiques.

L'atteinte cardio-vasculaire se caractérise par de la dyspnée, des lipothymies, un pouls petit et ralenti, et une tension artérielle basse.

L'anémie est un signe classique, mais ses caractères n'ont jamais été bien définis. Il est habituel de constater une éosinophilie sanguine et une lymphomonocytose.

Tous ces signes ne font que présumer de l'insuffisance antehypophysaire, et c'est l'exploration des différentes fonctions soumises au contrôle hypophysaire qui va donner au diagnostic d'hypopituitarisme une base objective solide.

II. — Critères biologiques

— *Le dosage de la folliculo-stimuline hypophysaire* permet de faire la preuve que les signes génitaux relèvent d'un défaut de stimulation hypophysaire. Le taux de F. S. H. est toujours situé en dessous de la zone d'activité normale. Le plus souvent, il est égal ou inférieur à 5 unités-souris, avec réponse faiblement positive à 3 U. S.

— *La recherche de l'élimination des stéroïdes urinaires* : leur diminution est la conséquence directe de l'insuffisance des stimulines génitales et cortico-surréna-liennes.

L'effondrement des 17 céstéroïdes neutres est un signe constant d'insuffisance antehypophysaire. Leur taux est le plus souvent très bas, de 0,5 mgr par 24 heures, parfois moins, (0,1) à 2 mgrs.

Le dosage des 11 oxy-corticostéroïdes révèle également des taux très au-dessous de la moyenne de 0,20 à 1 mgr par 24 heures.

Enfin, les phénols-stéroïdes et le prégnandiol seront trouvés en faible quantité dans les urines.

— *La glycémie* est toujours basse, de 0,60 à 0,90 gr par litre. La résistance à l'hyperglycémie provoquée, et

l'augmentation de la sensibilité à l'insuline mettront, de plus, en évidence les perturbations du métabolisme hydro-carboné.

— *Le métabolisme de base* est diminué de façon plus ou moins importante (de 10 à 50 %), alors que la cholestérolémie reste généralement autour de la normale.

— Enfin, *le test au radio-iode* montrant une diminution de la fixation thyroïdienne et une augmentation de l'élimination urinaire, et après injection d'hormone thyroïdienne (1.200 unités Heyl-Laqueur) un accroissement de la fixation de l'iode dans la thyroïde et une diminution de l'élimination urinaire, permet de déceler l'origine hypophysaire de l'insuffisance thyroïdienne, résultant d'un défaut de stimulines.

III. — Formes cliniques

Parmi les symptômes réalisant le tableau complet, certains peuvent prendre une place prépondérante, soit par leur intensité, soit par leur isolement et constituer de véritables formes symptomatiques. D'autre part, selon l'âge et le sexe, des caractères nouveaux peuvent apparaître, soit isolés, soit associés à un ou plusieurs symptômes habituels. Enfin, des aspects anatomiques différents, conditionnant l'étiologie, viennent également constituer des tableaux particuliers.

1° FORMES SYMPTOMATIQUES

Chaque symptôme ou du moins chaque groupe de symptômes pourrait réaliser une forme spéciale. En fait, trois formes sont le plus souvent observées, que l'on pourrait appeler : thyroïdienne, génitale, surrénalienne.

1. *Le myxœdème hypophysaire :*

Le déficit thyroïdien peut prédominer et le tableau du myxœdème typique être réalisé par les lésions hypophysaires. Cliniquement, il est impossible de distinguer ce myxœdème du myxœdème thyroïdien primitif. Les signes cliniques sont les mêmes : bouffissure du visage, macroglossie et infiltration des téguments qui sont de teinte cireuse, secs, squameux et froids; les cheveux, les sourcils, les poils axillaires et pubiens sont clairsemés et cassants; les fonctions génitales sont réduites (aménorrhée); il y a une asthénie physique et intellectuelle marquée, de la constipation, des migraines, de l'hypothermie et de la frilosité, de l'hypotension. L'anémie peut passer au premier plan.

Tous ces signes, joints à l'abaissement du métabolisme de base, font dire myxœdème. Cependant certains signes communs avec l'hypopituitarisme (asthénie, anorexie, hypopilosité, insuffisance génitale) vont faire rechercher une étiologie hypophysaire, et déclencher des examens de laboratoire dans ce sens. Et c'est alors une cholestérolémie normale ou abaissée, un taux de F. S. H. anormalement bas, ou une diminution de l'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes, qui, joints à une thérapeutique thyroïdienne inopérante, vont permettre de rattacher ce myxœdème à sa cause réelle.

2. *L'hypopituitarisme gonadotrope :*

Dans certains cas, ce sont les troubles génitaux qui vont prendre le pas sur les autres symptômes d'insuffisance hypophysaire, avec absence de libido, aménorrhée et atrophie mammaire, stérilité, chez la femme, cryptorchidie ou atrophie testiculaire et pénienne, impuissance, chez l'homme. Lorsque ces signes sont isolés, l'étiologie hypophysaire est souvent difficile à mettre

en évidence, et l'on peut penser qu'il s'agit d'une insuffisance génitale primitive. Le diagnostic étiologique sera par contre, plus facile, s'il existe une association avec un autre déficit glandulaire, même partiel ou fruste. Quoiqu'il en soit, il faudra penser à rechercher, par les examens de laboratoire appropriés, les critères biologiques d'insuffisance hypophysaire, qui permettront d'établir la véritable étiologie.

3. *Forme cachectique :*

Il y a lieu d'envisager, enfin, les cas où c'est un amaigrissement inexpliqué, s'accompagnant d'asthénie, qui se révèle en premier lieu ou qui domine le tableau.

Progressivement, s'est installé un état de maigreur, avec disparition complète du tissu adipeux, atrophie musculaire. L'asthénie est intense, tant physique qu'intellectuelle; la peau est blanche et luisante, ridée, et finement exfoliée, parfois pigmentée à l'abdomen; les poils et les dents tombent, et le malade prend ainsi un aspect de vieillard précoce, d'autant plus que les troubles génitaux ne sont pas longs à apparaître.

Ce sont, là aussi les examens biologiques qui fournissent des données importantes (abaissement du métabolisme de base, hypoglycémie, diminution de l'excrétion des 17 cétostéroïdes) et permettent de parler d'insuffisance hypophysaire, sur un tableau évoquant une déficience surrénalienne.

2° FORMES SELON L'ÂGE ET LE SEXE

L'âge va conditionner des aspects cliniques particuliers. C'est ainsi que certains jeunes sujets peuvent présenter des retards de développement que des critères biologiques ou d'autres signes cliniques permettront de

rattacher à une insuffisance hypophysaire : nous voulons parler ici de l'infantilisme hypophysaire.

1. *L'infantilisme hypophysaire :*

Il s'observe chez l'adulte jeune ou chez l'adolescent qui présente un aspect morphologique caractéristique : le développement corporel est harmonieux, mais est resté à un stade juvénile. La taille est petite, semblable à celle d'un jeune garçon. La peau est douce et fine, et dépourvue de poils. Le besoin de se raser ne se fait pas sentir. La voix reste fluette et aiguë; les doigts sont effilés. Le pénis et les testicules sont petits, le scrotum est lisse et peu pigmenté. Les caractères sexuels secondaires n'apparaissent pas. Il n'y a pas d'érections.

Un tableau parallèle s'observe chez la jeune fille, dont les règles n'apparaissent pas, et dont les glandes mammaires sont peu développées.

Les critères biologiques sont ceux de l'insuffisance hypophysaire, et viennent étayer l'étiologie.

2. *Le syndrome de réversion sexuelle chez la femme :*

Le sexe est également déterminant dans la scène clinique de l'insuffisance hypophysaire. C'est ainsi que l'on peut observer, chez des femmes, qui pendant la plus grande partie de leur vie ont eu un comportement normal, un tableau caractérisé par la perte de la libido, par de l'aménorrhée qui est, en général, le premier des symptômes et par une atrophie des glandes mammaires et des récepteurs sexuels : les ovaires sont difficiles à percevoir, l'utérus et le vagin sont rétractés, la vulve est lisse et son orifice rétréci est délimité par des lèvres mal dessinées. Cet aspect, joint à une chute des poils pubiens

et axillaires, à des troubles cutanés avec peau blanche, lisse et striée de livedo, à des troubles des autres phanères (dents tombantes et ongles cassants), et à une atteinte de l'état général avec asthénie marquée et amaigrissement, donne aux malades une allure de vieillard précoce. Dans d'autres cas, au contraire, l'atrophie mammaire et génitale, l'apilosité, l'achromie et l'amaigrissement, s'ils surviennent chez une malade de petite taille et de faible constitution corporelle, pourront donner un aspect de juvénilité.

Enfin, dans certains cas, l'agalactie, survenant après un accouchement hémorragique, pourra être le premier signe de cette involution génitale, et associée aux autres symptômes déjà décrits, elle réalisera le syndrome de SHEEHAN, forme la plus complète et la plus fréquente de ce tableau.

Dans tous les cas, les critères biologiques sont au complet, et permettent, là encore, d'affirmer l'étiologie hypophysaire que la scène clinique avait seulement permis de suspecter.

Il y a lieu d'étudier maintenant un syndrome survenant chez l'homme, dans des circonstances particulières et qu'il y a lieu d'appeler : le syndrome de réversion sexuelle chez l'homme.

3. Le syndrome de réversion sexuelle chez l'homme :

Il s'agit d'individus dont le développement somatique a été normal (la plupart ont été mariés et ont eu des enfants) et qui, à une période déjà avancée de leur existence, le plus souvent entre 50 et 60 ans, voient se constituer un état marqué par de l'impuissance, une absence de désir sexuel, une chute généralisée des poils, ou localisée au pubis et aux aisselles, une diminution du

volume des testicules et du pénis. De plus, la peau devient mince et pâle, d'aspect féminin; la voix prend une tonalité plus aiguë; le tissu graisseux a une répartition féminine. Souvent, on observe de la gynécomastie. Puis, de l'asthénie et de l'apathie s'installent qui, jointes à des troubles digestifs (anorexie, pesanteurs gastriques, constipation) réalisent le tableau complet de l'insuffisance hypophysaire. Celle-ci est alors objectivée par les tests biologiques habituels.

L'évolution est très variable. Certains cas ont pu être améliorés par diverses thérapeutiques endocriniennes, d'autres au contraire, évoluent inexorablement vers la cachexie de SIMMONDS.

Il nous reste à envisager des formes anatomo-cliniques, dictant l'étiologie et révélées par des signes particuliers, principalement radiologiques, ou par l'examen pathologique post-opératoire ou post-mortem.

3° FORMES ANATOMO-CLINIQUES

Ce sont elles qui conditionnent l'étiologie.

1. *Les tumeurs hypophysaires avec hypopituitarisme.*

a) *Les signes d'insuffisance hypophysaire* sont très variables. Tous les tableaux peuvent être réalisés, tant par les adénomes chromophobes que par les craniopharyngiomes. Ce peut être le tableau de l'infantilisme, le plus souvent isolé, rarement associé à un syndrome adiposo-génital, dont l'étiologie hypophysaire est d'ailleurs très discutée. Il peut s'agir d'une insuffisance génitale isolée ou d'un myxœdème ou d'une maigreur. Le plus souvent cependant, on retrouve un tableau assez complet avec les troubles génitaux classiques, les modi-

fications de la pilosité, les altérations de la peau et des autres phanères, l'asthénie et l'atteinte de l'état général.

Mais il y a des signes particuliers qui permettent de dire tumeur ;

b) *Les signes tumoraux :*

— ce sont essentiellement des *signes oculaires*, consistant en une baisse de l'acuité visuelle, plus précoce dans les cranio-pharyngiomes, et en une diminution du champ visuel : l'hémianopsie est le plus souvent bitemporale dans les adénomes chromophobes, alors qu'elle est, au début, localisée à un seul quadrant, dans les cranio-pharyngiomes. L'examen du fond d'œil peut montrer une certaine pâleur de la papille ou ne rien déceler ;

— *les signes radiologiques* sont d'un grand appoint, car c'est là qu'ils sont les plus nets et les plus constants. Ils peuvent même, parfois, permettre le diagnostic du type histologique de tumeur : un élargissement de la selle turcique avec érosion des clinoides, mais sans calcifications intra-sellaires, est habituellement observé dans les adénomes chromophobes, alors que dans les cranio-pharyngiomes, l'élargissement de la selle turcique s'accompagne de calcifications intra-sellaires ;

c) *L'examen histologique :*

C'est l'intervention chirurgicale ou l'autopsie, suivie de l'examen histologique qui seule permet d'établir avec certitude le type anatomique.

— *les cranio-pharyngiomes* sont des tumeurs charnues et kystiques, contenant un liquide riche en cholestérol et parfois des granulations calcaires. Elles sont du

volume d'une cerise ou d'une orange. Elles sont le plus souvent supra-sellaires, rarement intra-sellaires ou même intra-sphénoïdales;

— *les adénomes chromophobes* sont des tumeurs en général molles et vasculaires, intra-sellaires. Les cellules composant la tumeur ont une ordination variable : trabéculaire, pseudo-alvéolaire, pseudo-lobulaire ou en massifs palissadiques. Ce sont tantôt des cellules principales typiques, tantôt des cellules cylindriques.

2. La nécrose post-puerpérale de l'hypophyse ou syndrome de SHEEHAN :

Elle est due à l'embolie ou à la thrombose des artères hypophysaires, qui se produit à la suite d'un accouchement dont la délivrance a été hémorragique. La nécrose et l'atrophie du tissu hypophysaire qui en résultent, sont à la base du syndrome endocrinien observé et décrit par SHEEHAN;

a) *L'histoire clinique* évolue en plusieurs temps :

— *le début est typique* : il s'agit de femmes qui ont présenté plusieurs années auparavant un accouchement qui a été hémorragique et suivi d'agalactie et d'aménorrhée;

— *suit une période de latence*, de 5 à 15 ans, en moyenne, dont le seul symptôme est l'aménorrhée persistante. Il n'y a aucun malaise fonctionnel, aucune atteinte de l'état général, tout au plus des accès de lassitude inexpiquée;

— *la période d'état* est marquée par des manifestations de déficit hypophysaire : l'aménorrhée s'accompagne de perte de la libido et peu à peu s'installent l'atrophie de l'utérus et du vagin, et l'atrophie mam-

maire. Les poils pubiens et axillaires tombent, les cheveux deviennent fins et les sourcils clairsemés. La peau est mince, d'une pâleur cireuse, froide et couverte de placards de livedo. Les dents tombent et les ongles se strient et se cassent. La lassitude est intense, pouvant confiner la malade au lit. L'effort intellectuel devient pénible. Enfin, l'état général est atteint, caractérisé par de l'amaigrissement (qui est loin d'être, à cette période, le signe essentiel de la maladie), par de l'hypothermie et de la frilosité, par des troubles digestifs avec anorexie, vomissements, constipation, et par des signes cardio-vasculaires avec pouls petit et ralenti, et tension artérielle basse.

C'est à cette période que peut se manifester l'anémie, avec achylie gastrique, et parfois glossite et syndrome neuro-anémique;

— à la *phase terminale*, la maladie devient une cachexie, avec fonte grasseuse et musculaire, et la mort survient du fait d'une affection intercurrente (le plus souvent, tuberculose pulmonaire) ou d'un collapsus par coma hypoglycémique. D'après SHEEHAN, la guérison ne pourrait s'obtenir que si l'on arrivait à provoquer une grossesse et à la prolonger jusqu'au terme, la réactivation hypophysaire en résultant, serait alors définitive. Les thérapeutiques endocriniennes de commande ne sont possibles et ne peuvent prolonger l'évolution, que si les lésions atrophiques des organes récepteurs sont réversibles;

b) *Les signes biologiques* sont révélateurs de la carence hypophysaire : le taux de F. S. H. est très bas, l'excrétion urinaire des 17 C. S. est très diminuée, le métabolisme de base est abaissé; enfin, il y a toujours de l'hypoglycémie, une résistance à l'hyperglycémie provoquée et une hypersensibilité à l'insuline;

c) *Les critères anatomiques* sont suspectés par la radiologie qui pourra montrer une hypophyse petite, avec de fines calcifications intra-sellaires. Ils seront mis en évidence à l'autopsie où le lobe antérieur de l'hypophyse apparaît réduit de volume, sclérosé, quelques îlots sains, parfois un dixième du parenchyme total, pouvant être conservés au milieu d'un tissu cicatriciel. Enfin, à l'examen histologique, on pourra constater une diminution considérable des cellules éosinophiles et basophiles, par rapport aux cellules chromophobes.

3. *Les causes indéterminées :*

Un certain nombre de cas d'insuffisance hypophysaire reste sans étiologie précise. Il peut s'agir d'infantilisme hypophysaire, de myxœdème hypophysaire, de syndromes de réversion sexuelle ou encore de panhypopituitarisme, correspondant chez l'homme, du syndrome de SHEEHAN. Les causes en sont obscures. On a pu invoquer des lésions inflammatoires de l'hypophyse (tuberculeuses, syphilitiques ou diphtériques) ou traumatiques ou même post-hémorragiques, tel le cas d'un de nos malades (observation n° 17).

Les lésions découvertes à l'autopsie ou objectivées par la radiologie sous forme de calcifications intra-sellaires sur une hypophyse de petit volume, peuvent être, en tous points, semblables à celles de la nécrose post-puerpérale. Mais, bien souvent, la radiologie est muette et l'autopsie montre une hypophyse normale ou subnormale.

L'étiologie peut donc rester indéterminée et l'on ne peut se baser que sur des suppositions et invoquer un état constitutionnel.



CHAPITRE II

L'ANEMIE DANS LES TUMEURS HYPOPHYSAIRES AVEC HYPOPITUITARISME

L'anémie a pu être très exceptionnellement notée dans certaines observations de tumeurs hypophysaires avec hyperpituitarisme : dans des adénomes éosinophiles, accompagnant alors une acromégalie (1 cas de ROTKY, 1 cas de DECHAUME dans la thèse de COURJON, 2 cas d'ASCHKENASY), et dans un adénome basophile, accompagnant les symptômes de la maladie de CUSHING (1 cas de BÉNARD). Mais il s'agit ici de cas d'exception et c'est la polyglobulie, qui a le plus souvent été signalée dans les syndromes d'hyperpituitarisme.

A l'opposé, l'anémie semble pouvoir s'observer avec une certaine fréquence dans les tumeurs hypophysaires susceptibles d'entraîner des signes d'hypopituitarisme : craniopharyngiomes et adénomes chromophobes.

I. — L'anémie dans les craniopharyngiomes

Lorsqu'en 1904, ERDHEIM publie la première étude anatomo-clinique de 7 cas de tumeurs hypophysaires développées aux dépens des résidus du conduit craniopharyngien, aucun examen hématologique ne semble avoir été pratiqué; on ne trouve pas plus mention de la moindre numération globulaire dans les 50 observations

de CUSHING et BAILEY en 1922, et dans les observations lyonnaises de DECHAUME, consignées dans les thèses de BOUSQUET (1934) et de POUCHET (1939).

En 1942, l'Anglais WITTS rapporte l'observation d'un homme de 58 ans, qui a vu s'installer deux ans plus tôt une hémianopsie bitemporale et dont la radiographie du crâne montre un élargissement de la selle turcique avec calcifications intra-sellaires, aspect sur lequel il porte le diagnostic de cranio-pharyngiome, mais sans en apporter la confirmation histologique. Cet homme présentait en plus une anémie macrocytaire et hyperchrome avec achlorhydrie, anémie qui répondit très bien aux Extraits de Foie.

En 1946, MC GAVACK, SACCONE, VOGEL et HARRIS observent un cas de cranio-pharyngiome, anatomiquement vérifié, s'accompagnant de la plupart des signes d'hypopituitarisme et d'une anémie normochrome. Les détails de cette observation sont exposés plus loin (observation n° 1).

En 1949, dans leur article sur les syndromes d'hypopituitarisme, SHEEHAN et SUMMERS rapportent 2 cas d'anémie observée au cours de cranio-pharyngiome avec insuffisance hypophysaire.

En France, ASCHKENASY dans son rapport, en 1952, sur les Glandes endocrines et Hémopathies, mentionne 2 cas personnels de cranio-pharyngiome vérifié, avec anémie modérée.

De toutes ces observations, que nous consignons dans le tableau I, seule celle de MC GAVACK, SACCONE, VOGEL et HARRIS nous paraît assez détaillée pour être reproduite ici :

OBSERVATION N° 1 : de GAVACK Th., SACCONI A.,
VOGEL M. and HARRIS R.

(*Craniopharyngioma with panhypopituitarism : case report with clinical and pathological study. — Journ. Clin. Endocrinology 776-6-1946.*)

P. B..., homme de 55 ans, sans antécédents familiaux notables. Personnellement, son développement général s'est arrêté vers 13 ans, et sa croissance entre 15 et 17 ans. De 14 à 17 ans, il présente de la polyurie, de la polydypsie et des céphalées violentes, avec sensation d'oppression. Sa voix a toujours été aiguë, et sa peau lisse et dépourvue de poils, même dans les régions pubienne et axillaire. La libido et les érections ont toujours été absentes, sauf pendant une courte période vers 30 ans. Il n'a jamais eu besoin de se raser plus d'une fois par mois.

Son comportement mental est normal.

Il a toujours eu un petit appétit, mais de bonnes digestions, et n'a jamais été très fort, bien qu'il fût capable de gagner sa vie dans un travail facile, jusqu'à 46 ans. Mais à partir de cet âge, il en fut empêché par asthénie importante et une tendance marquée aux infections rhinopharyngées. Depuis cette époque, il fut fréquemment sujet à des périodes de dépression physique et mentale.

A 49 ans, il est admis au Metropolitan Hospital de New-York. Il a maigri de 8 à 9 kilogrammes et se plaint de frilosité et de rétrécissement du champ visuel.

L'examen montre un sujet au faciès empâté, mongoloïde, à la peau lisse et pâle. Son poids est de 47 kg. 700, pour une taille de 1 m. 62. La T. A. est de 12/6,5. La voix est haute et aiguë. Les cheveux sont secs et cassants. Les poils pubiens et les sourcils sont très petits. Seuls quelques poils follets sont présents sur les autres parties du corps. Les doigts sont longs et effilés. Il y a une atonie musculaire généralisée. Les organes génitaux sont hypoplasés et les testicules de la grosseur d'un pois. Azoospermie.

L'examen du champ visuel montre un défaut dans le quadrant supéro-externe. La vision de l'œil droit est de 20/20, celle de l'œil gauche de 20/30. Les papilles sont pâles. Aucune autre anomalie au FO. Les cordes vocales sont courtes et le larynx infantile.

Des examens hématologiques répétés montrent toujours la même anémie modérée : G. R. : 3.760.000, Hémoglobine : 74 %, V. G. : 0,98, G. B. : 3.850 dont 41 % de lymphocytes et 7 % d'éosinophiles, B. W. négatif, H. V. D. B. négatif, Index ictérique : 5,6, Glycémie : 0,70 g %, Protéines totales : 64 g %, M. B. : — 24 %, V. S. : 20 %.

La radiographie du crâne révèle un élargissement de la selle turcique. Le plancher et les apophyses clinoides antérieures et postérieures sont partiellement détruits. Calcifications intra-sellaires.

A l'E. C. G., augmentation de l'intervalle P. R. Inversion de T2. Malgré une amélioration passagère par la Testostérone et les Extraits Thyroïdiens, l'état général s'aggrave, la faiblesse et l'anorexie augmentent, la susceptibilité à l'infection s'accroît. La T. A. baisse, et le malade meurt dans le coma.

A l'autopsie : une masse néoplasique est attachée à la région hypophysaire, comprimant l'hypophyse. Une partie de celle-ci est calcifiée. La tumeur est formée de tissu fibreux et calcifié.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un cranio-pharyngiome, avec compression et destruction de l'hypophyse.

COMMENTAIRES

Ce malade a présenté une tumeur de l'hypophyse de type cranio-pharyngiome, vérifiée anatomiquement.

L'aspect clinique évoquait d'ailleurs ce diagnostic (hémianopsie temporale supérieure, modifications de la selle turcique).

Les troubles endocriniens sont ceux du myxœdème, de l'insuffisance génitale et de l'infantilisme. Il y a donc eu une insuffisance pluriglandulaire; mais celle-ci semble être apparue dès l'adolescence, alors que les signes tumoraux ne se sont installés que très longtemps après (à 46 ans). La tumeur existait-elle déjà, lors de la puberté, et après un temps d'arrêt d'une trentaine d'années, s'est-elle développée à nouveau? Quoi qu'il en soit, en même temps que les signes tumoraux apparaissaient, une anémie était observée. On a peu de renseignements sur cette anémie, si ce n'est qu'elle est de moyenne intensité et normochrome. Aucune

mensuration globulaire n'a été pratiquée, et l'acidité gastrique n'a pas été recherchée. On ne connaît pas non plus l'influence de la thérapeutique endocrinienne sur le taux des globules rouges.

II. — L'anémie dans les adénomes chromophobes

Les premiers auteurs qui rapportent des observations d'adénomes avec insuffisance hypophysaire ou syndrome adiposo-génital (PECHKRANZ 1899, BABINSKI 1900, FROHLICH 1901, ASCHNER 1910) ne mentionnent pas l'anémie. Il faut attendre 1937, pour voir SNAPPER, GROEN, HUNTER et WITTS, rapporter 2 cas d'adénome chromophile avec anémie. En réalité, ces deux cas n'ont pas été vérifiés anatomiquement, mais les signes cliniques plaident en faveur de ce diagnostic, ainsi que les troubles oculaires et les modifications radiologiques de la selle turcique. L'anémie était dans le premier cas normocytaire et légèrement hyperchrome, dans le second cas microcytaire et hypochrome. Un syndrome neuro-anémique et une achlorhydrie étaient notés dans les 2 observations.

En 1948, DAUGHADAY, WILLIAMS et DALAND, pratiquant un examen hématologique dans 4 cas d'adénome chromophile, trouvent une anémie dans 2 cas sur 4. L'un est celui d'une anémie normocytaire et hypochrome corrigée par un traitement comportant de la Testostérone et des Extraits de Foie. L'autre est celui d'une anémie hypochrome qui n'a pas été longtemps suivie.

En 1952, ASCHKENASY dans son important rapport, signale 3 fois sur 6 cas personnels d'adénome chromophile vérifié, une anémie légère.

Toutes ces observations sont consignées dans le tableau I, et nous rapportons ici, seulement l'obser-

vation inédite d'un malade qui fut suivi pour anémie jusqu'au jour où des troubles oculaires firent découvrir une tumeur hypophysaire dont l'examen histologique post-opératoire précisa bien qu'il s'agissait d'un adénome chromophile :

OBSERVATION N° 2 : de P. CROIZAT, P.-F. GIRARD, A. GARDE
et M. GATEL

M. A... 32 ans.

Malade envoyé par son médecin traitant pour éosinophilie sanguine.

On ne note rien de particulier dans ses antécédents. Son père est mort à 59 ans, d'un phlegmon du cou. Sa mère est en bonne santé. Il a deux frères, en bonne santé. Il est marié, et a une fille de 8 ans, en bonne santé.

Personnellement, il a présenté une fièvre typhoïde à l'âge de 3 ans. Il prend fréquemment des gripes, mais se rétablit vite.

1° L'affection qui amène le malade dans le service a débuté en janvier 1949, par une *grippe*, qui guérit en huit jours. Mais, il persiste une certaine asthénie, et le malade consulte son médecin, qui trouve une *anémie* à 3.055.000 globules rouges, avec un taux d'hémoglobine à 78 %, et une valeur globulaire à 1,27. Il y a 7.400 globules blancs, dont 4 % d'éosinophiles et 31 % de lymphocytes.

En raison de cette *éosinophilie*, un examen parasitologique des selles est pratiqué, et ne montre que d'assez nombreux kystes d'Amibes Coli.

Un traitement aux *extraits de foie* est alors institué, et après un mois de traitement, un examen hématologique pratiqué le 14 mars 1949, montre : 3.780.000 globules rouges, 78 % d'hémoglobine, avec une valeur globulaire égale à 1, et 6.200 globules blancs, dont 8 % d'éosinophiles et 29 % de lymphocytes.

Cette éosinophilie motive l'hospitalisation.

2° LE MALADE EST HOSPITALISÉ LE 18 MARS 1949
DANS LE SERVICE DU PROFESSEUR CROIZAT

1. *Etat du malade* : L'état général est bon, mais asthénie assez marquée. La température est normale. L'examen somatique est négatif.

2. *Examens hématologiques* :

— G. R. : 4.175.000.

Hémoglobine : 91 %.

Valeur globulaire : 1,10.

— G. B. : 8.000.

Polynucléaires neutrophiles : 62 %.

Polynucléaires éosinophiles : 1 %.

Lymphocytes : 11 %.

Moyens mono : 15 %.

Grands mono : 11 %.

— Plaquettes normales.

— Myélogramme : trouble de maturation des érythroblastes.

3. *Tubage gastrique* : achlorhydrie.

Hcl libre	Total
0	0,85
0	0,82
0	0,73
0	0,73

4. *Examens complémentaires* :

— B. W. - K. - M. : négatif.

— Urines normales.

— V. S. : 32 %.

5. *Traitement* : Un traitement au Calcium intra-veineux et au Fer per os est institué pendant un mois.

Le malade sort du service le 30 mars 1949.

3° IL EST ALORS REVU A LA CONSULTATION DU SERVICE
TOUS LES SIX MOIS

Le 1^{er} décembre 1949 : Il va bien, mais pâleur et légère
asthénie.

G. R. : 4.092.000.
Hémoglobine : 75 %.
Valeur globulaire : 0,93.

Un traitement aux Extraits de Foie est institué.

Le 27 juillet 1950 : La pâleur persiste. L'asthénie a aug-
menté. Le malade se plaint de vertiges.

G. R. : 3.300.000.
G. B. : 8.000.

Le 11 janvier 1951 : Le malade vient pour une baisse de
l'acuité visuelle de l'œil gauche. La pâleur et l'asthénie sont
inchangées.

Examens hématologiques :

G. R. : 3.680.000.
Hémoglobine : 70 %.
Valeur globulaire : 0,90.
G. B. : 6.200.

Examen ophtalmologique :

V. O. D. : 10/10.
V. O. G. : 1/2.
Pas d'anesthésie cornéenne.
Musculature normale.
Champ visuel : *Hémianopsie bitemporale*.
Vision centrale des couleurs : normale.
FO : pâleur papillaire, à droite.

Le malade est alors envoyé dans le service du Profes-
seur P.-F. GIRARD, pour hémianopsie bitemporale.

4° LE MALADE EST HOSPITALISÉ LE 25 JANVIER 1951
DANS LE SERVICE DU PROFESSEUR P.-F. GIRARD

1. *Etat du malade :*

- La peau est *pâle* et mince, achromique.
- La langue est lisse, mais non saburrale.

— Il y a une *chute des poils*, au niveau des aisselles, du pubis et du thorax. Le malade ne se rase qu'une fois par semaine. Les cheveux et les cils sont intacts, mais les sourcils sont clairsemés.

— *Les organes génitaux externes* sont peu développés. Il y a de l'impuissance, et perte de la libido.

— *L'asthénie* persiste, empêchant le travail, mais pas de somnolence. Pas d'anorexie, pas d'amaigrissement. Pas de céphalées. Pas de vertiges. Pas de dyspnée.

— *L'examen neurologique* est négatif. Pas d'atteinte des nerfs crâniens. Force musculaire normale. La sensibilité superficielle et profonde est normale. Pas d'ataxie. Les réflexes tendineux des membres supérieurs et inférieurs sont normaux. Pas de signe de BABINSKI. Pas de signe d'ARGYLL-ROBERTSON; pas de signe de ROMBERG.

— *Par ailleurs*, la température est normale, la T. A. est à 11/7. Le cœur et les poumons sont normaux. Le corps thyroïde est de volume normal. Pas d'adénopathie. Foie et rate non perçus.

2. Examens hématologiques :

G. R. : 3.920.000.

G. B. : 5.600.

Polynucléaires neutrophiles : 61 %.

Polynucléaires éosinophiles : 2 %.

Lymphocytes : 23 %.

Grands lympho : 12 %.

Monocytes : 2 %.

3. Bilan endocrinien de laboratoire :

17 céstostéroïdes : 2 mgs par 24 heures.

F. S. H. : taux inférieur à 5 unités-souris (insuffisance).

4. Examen ophtalmologique :

V. O. D. : 9/10.

V. O. G. : 6/10.

Champ visuel : hémianopsie bitemporale.

Motilité : pas de paralysie, mais la convergence se fait mal.

FO : pâleur du segment temporal de la papille, à droite. plus marquée qu'à gauche.

5. *Radiographie du crâne* : Pas de signe d'hypertension intra-crânienne. La selle turcique est de grand volume, à fond très déformé, réduisant le sinus sphénoïdal à une mince cavité. Le dos de la selle est bien conservé. Les clinoides antérieures sont denses. L'épiphyse est visible, légèrement refoulée en haut et en arrière. Il existe une densification de la pointe du rocher, qui montre qu'il s'agit d'une tumeur intra-sellaire, à développement latéral droit.

6. *Electroencéphalogramme* : Il existe des signes qui permettent de penser à l'existence d'une tumeur de base, sustentorielle. Les signes de souffrance obtenus avec l'hyperpnée témoignent d'une progression en direction de la région du troisième ventricule.

Le diagnostic d'adénome chromophile de l'hypophyse, probable, est porté.

L'indication opératoire ne paraît pas discutable.

5° INTERVENTION LE 7 FÉVRIER 1951

1. Exérèse d'une tumeur hypophysaire encapsulée, molle, d'aspect bleuâtre (Professeur WERTHEIMER).

2. Les suites opératoires sont excellentes. G. R. : 3.450.000.

3. *Examen ophtalmologique*, le 28 février 1951 :

V. O. D. : 2/3.

V. O. G. : 1/2.

Champ visuel : récupération du côté droit.

FO : papille pâle à droite.

4. *Examen histopathologique*, le 9 mars 1951 :

Adénome chromophile de l'hypophyse.

6° LE MALADE EST REVU LE 10 MARS 1953 A LA CONSULTATION DU SERVICE DU PROFESSEUR CROIZAT

1. Le malade a repris son travail, trois mois après l'intervention du 7 février 1951. Depuis deux ans, il va bien. L'*asthénie* a disparu. Il n'a jamais reçu de traitement antianémique. Le teint est mat. Il n'a toujours pas de pilosité.

axillaire, les poils pubiens sont ceux d'un enfant de 14 ans. Les sourcils sont clairsemés. Il n'y a plus d'impuissance, le malade a des érections, et a retrouvé la libido. Il aurait, à ses dires, récupéré 60 % de ses fonctions génitales.

2. 17 céstéroïdes : 0,7 mgr par 24 heures.

3° *Examens hématologiques :*

G. R. : 3.950.000.

Hématocrite : 33 %.

Volume moyen : $84 \mu^3$.

Courbe de Price Jones : microcytaire, avec un clocher à $6,5 \mu$.

Hémoglobine sanguine : 12 gr (valeur sanguine : 75 %).

Valeur globulaire : 0,94.

RÉSUMÉ

Malade de 32 ans, qui a présenté :

1° Depuis janvier 1949, une *anémie hyperchrome*, avec glossite et achlorhydrie gastrique, anémie qui a peu réagi aux thérapeutiques habituelles (extraits de foie, fer).

2° Deux ans après le début de l'anémie, en janvier 1951, apparition d'une *hémianopsie bitemporale* et de *signes de déficit antchypophysaire*, avec achromie cutanée, chute des poils, signes de régression sexuelle, tous symptômes qui, joints aux examens de laboratoire, aux signes radiologiques et électroencéphalographiques, font penser à une tumeur hypophysaire, du type *adénome chromophile*. Cette hypothèse est confirmée par l'intervention et par l'examen histopathologique.

3° Deux ans après l'intervention, l'amélioration est nette; le malade peut mener une vie normale. Seule, l'hypopilosité persiste, ainsi qu'une certaine achromie cutanée. Le taux des globules rouges est subnormal. Il persiste une légère microcytose.

III. — Conclusions sur l'anémie dans les tumeurs hypophysaires avec hypopituitarisme

Il s'agit dans tous ces cas de sujets des deux sexes, mais avec une grosse majorité d'hommes, âgés de 31 à 66 ans lorsque leurs premiers troubles se manifestèrent.

Les symptômes qu'ils ont présentés en premier lieu, sont : soit des troubles oculaires (baisse de l'acuité visuelle dans une observation de SNAPPER, hémianopsie bitemporale dans une observation de WITTS), soit des troubles endocriniens (insuffisance génitale avec apilosité pubienne et axillaire dans l'observation de MAC GAVACK), soit encore de l'anémie comme dans l'observation de CROIZAT et GIRARD.

A la période d'état, on trouve plus ou moins intriqués :

- les signes cliniques et biologiques d'insuffisance hypophysaire;
- les signes oculaires et radiologiques de tumeur hypophysaire;
- les signes d'anémie.

1° L'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE

Elle peut être évoquée cliniquement et confirmée biologiquement.

1. *Les signes cliniques :*

Le syndrome adiposo-génital, classique dans l'adénome chromophile, et qui n'est d'ailleurs pas un syndrome d'insuffisance antehypophysaire pure, mais un syndrome complexe infundibulo - tubérien, paraît

exceptionnel dans ces formes anémiques de tumeur hypophysaire, et ce que l'on voit plutôt est un syndrome ressemblant à celui de SHEEHAN.

On retrouve dans plusieurs observations, dont la nôtre, l'apilosité axillaire et pubienne, la perte de la libido, avec chez la femme, l'atrophie mammaire et l'aménorrhée (SNAPPER), et chez l'homme, l'atrophie testiculaire, l'absence d'érections, et le fait que le malade n'a plus besoin de se raser le visage qu'à loin en loin (plusieurs observations dont la nôtre). Lorsque la tumeur a commencé à se développer, chez l'enfant, on peut voir alors un arrêt de croissance avec infantilisme de type hypophysaire (craniopharyngiome ayant débuté à l'âge de 13 ans, dans l'observation de MAC GAVACK).

On trouve de plus, notées dans plusieurs observations, les altérations de la peau (atrophie cutanée, achromie, frilosité), et des phanères (ongles striés, sourcils clairsemés).

Enfin, on est frappé par l'atteinte de l'état général, marquée par l'asthénie et la bradypsychie, alors que l'amaigrissement est encore peu important.

2. Les signes biologiques :

Ils n'ont été recherchés que dans l'observation récente de CROIZAT et GIRARD (abaissement des 17 céto-
stéroïdes à 3 mgrs par 24 heures, et de la F. S. H. inférieure à 5 unités-souris), et dans celle de MAC GAVACK (hypoglycémie à 0,70 et abaissement du M. B. de 24 %).

2° LES SIGNES DE TUMEUR HYPOPHYSAIRE

La tumeur, par son extension, atteint le chiasma optique, et élargit la selle turcique. La radiologie permet un diagnostic de présomption du type de tumeur.

Seules l'intervention ou l'autopsie permettent d'avoir la confirmation histologique de ce diagnostic.

1. *Les signes oculaires :*

C'est ici une des premières différences avec le syndrome de SHEEHAN : l'apparition tôt ou tard de troubles oculaires, plus précoces dans les cranio-pharyngiomes que dans les adénomes chromophobes. Ces troubles oculaires peuvent consister en une diminution de l'acuité visuelle, et du champ visuel : hémianopsie bitemporale dans les adénomes chromophobes, perte d'un seul quadrant dans les cranio-pharyngiomes au début (MAC GAVACK). Ces signes ont pu aboutir dans une observation à la cécité par atrophie optique bilatérale (SNAPPER).

2. *Les signes radiologiques :*

Ces signes sont différents suivant le type histologique de la tumeur.

Dans les adénomes chromophobes, on note en général un élargissement de la selle turcique avec érosion des clinoides, sans calcifications intra-sellaires.

Dans les cranio-pharyngiomes au contraire, l'élargissement de la selle turcique s'accompagne le plus souvent de calcifications intra-sellaires qui mettent sur la voie du diagnostic du type histologique de tumeur.

3. *Les critères anatomiques :*

Ils n'ont pu être obtenus que dans 2 observations : celle de MAC GAVACK où c'est l'autopsie qui a permis de vérifier le diagnostic de cranio-pharyngiome, celle de CROIZAT et GIRARD où c'est l'intervention qui a permis de confirmer celui d'adénome chromophobe. C'est

pourquoi, ces 2 seules observations offrent un diagnostic indiscutable, alors que les diagnostics portés de cranio-pharyngiome ou d'adénome chromophile n'ont été dans les autres observations que des diagnostics de présomption.

3° L'ANÉMIE

Elle mérite d'être étudiée dans ses modalités hémalogiques, dans ses formes cliniques, et dans ses réponses à divers traitements.

1. *Modalités hémalogiques :*

Si l'on tient compte des 13 observations (5 cranio-pharyngiomes, dont 3 certains, et 8 adénomes chromophobes, dont 4 certains), on voit que l'anémie est le plus souvent modérée : comprise 11 fois entre 3.000.000 et 4.000.000, 2 fois seulement inférieure à 3.000.000. Lorsque le volume globulaire moyen a été calculé, il a été trouvé 2 fois normal, une fois très diminué, une fois augmenté. L'anémie est le plus souvent normochrome ou très légèrement hypochrome; 4 fois, elle a été hyperchrome, dont le cas correspondant à l'anémie macrocytaire (WITTS).

Dans les 4 cas, dont le nôtre, où le chimisme gastrique a été pratiqué, une achlorhydrie a été trouvée. On ne signale pas de glossite, et 2 fois seulement un syndrome neuro-anémique.

2. *Formes cliniques :*

Tantôt l'anémie succède à des troubles oculaires, tantôt elle complète des troubles endocriniens; mais il existe aussi des cas, comme le nôtre, où elle apparaît comme le signe le plus précoce, et où elle est

prise pour une anémie essentielle pendant un an, jusqu'à l'apparition des signes oculaires. A ces cas, convient le terme de forme anémique.

3. Traitements :

Les traitements et la réponse de la numération globulaire à ces traitements ne sont mentionnés que dans 6 observations.

Le traitement antianémique par les *extraits de foie*, généralement voué à l'échec, n'a été efficace que dans un cas d'anémie macrocytaire et hyperchrome, au cours de l'évolution d'un cranio-pharyngiome, rapporté par WITTS. On peut se demander en face de ce cas très spécial, s'il ne s'agissait pas, en réalité, d'une simple association d'une maladie de BIERMER et d'un adénome chromophile. Les Extraits de Foie apportèrent également une légère amélioration de l'anémie, dans une observation de DAUGHADAY, mais ils furent, dans ce cas, associés à la Testostérone, si bien qu'il ne nous est pas possible de faire la part de chacun.

Le Fer n'a été utilisé qu'une seule fois, dans notre observation, après échec des Extraits de Foie. Il n'amena, lui aussi, aucune amélioration de l'anémie.

Les thérapeutiques endocriniennes semblent avoir une action plus favorable, quoiqu'inconstante, et c'est l'association de plusieurs hormones qui paraît douée du maximum d'efficacité. La Testostérone et les Extraits Thyroïdiens furent utilisés avec succès sur l'anémie et l'état général, dans l'observation de MAC GAVACK, mais on ne peut conclure sur la part de chacun, car ils furent employés en association. On aurait tendance cependant à considérer la Testostérone comme étant l'élément le plus actif, car c'est elle que l'on trouve le plus souvent comme facteur commun

(DAUGHADAY, MAC GAVACK), en association tantôt avec les Extraits de Foie, tantôt avec les Extraits Thyroïdiens. Enfin, l'Hormone Thyréotrope a été utilisée isolément, dans une observation de SNAPPER, et n'a eu aucun effet sur l'anémie, alors qu'elle paraît avoir provoqué une amélioration subjective.

Quant à l'intervention chirurgicale, elle n'a été pratiquée que dans un seul cas : sur notre malade. L'amélioration obtenue a été notable, mais partielle. Le malade mène une vie normale, l'asthénie a disparu, 60 % des fonctions génitales ont été récupérées, et la numération globulaire a passé de 3.050.000 globules rouges à 3.950.000, avec persistance d'une très légère microcytose. Seules l'apilosité axillaire et l'hypopilosité pubienne sont restées inchangées.

Si l'on se base sur cette seule observation, il apparaît donc évident que l'intervention chirurgicale est la thérapeutique de choix, et que les traitements antianémiques et endocriniens de substitution n'ont qu'une action inconstante et passagère.

TABEAU I

N°	Année	Auteur	Age	G. R.	H. G. L.	V. G.	V. M.	Acidité gastrique
CRANIO-PHARYNGIOMES								
1	1942	Witts	58	2.730.000	66 %	1,20	Macro	Achlorhydrie
2	1946	Gavack	55	8.760.000	74 %	0,98		
3	1949	Sheehan-Summers	64	2.500.000	45 %	0,90		
4	1952	Aschkenasy	53	3.840.000	70 %	0,91		
5	—	—	18	3.300.000	71 %	1,07		
ADENOMES CHROMOPHOBES								
6	1937	Snapper	53	3.780.000	86 %	1,13	85 63 88	Achlorhydrie Achlorhydrie
7	—	—	58	4.000.000	75 %	0,93		
8	1948	Daughaday	42	3.600.000	59 %	0,82		
9	—	—	66	4.000.000	67 %	0,83	4 0,98 1,27	Achlorhydrie
10	1952	Aschkenasy	44	3.860.000	75 %	1,12		
11	—	—	43	3.600.000	72 %	1		
12	—	—	31	3.800.000	75 %	0,98		Achlorhydrie
13	Inédite	Croizat-Girard	32	3.050.000	78 %	1,27		

CHAPITRE III

L'ANEMIE DANS LA MALADIE DE SIMMONDS POST PUERPERALE

(Nécrose hypophysaire du Post Partum
décrite par Sheehan)

C'est en 1914 que SIMMONDS rapporte le premier cas d'une maladie qui devait par la suite porter son nom : il s'agissait d'une femme de 46 ans, qui, à la suite d'une cinquième grossesse suivie d'infection puerpérale, dix ans auparavant, avait présenté de l'aménorrhée, de l'asthénie, un vieillissement accentué et une cachexie progressive. Elle succomba après une phase comateuse; l'autopsie décela une hypophyse sclérotrophique. L'anémie n'a pas été décrite par cet auteur comme un des signes fondamentaux de cette affection, cependant on peut noter qu'à un examen, le taux d'hémoglobine de cette malade avait été trouvé à 50 %. En 1918, SIMMONDS publie une seconde observation analogue : femme de 48 ans, qui, après une grossesse, dix-huit ans auparavant, a également développé une cachexie progressive, avec vieillissement précoce, apilosite pubienne et axillaire, asthénie et anémie à 3.100.000 avec seulement 44 % d'hémoglobine, ce qui permet à l'auteur de parler d'anémie hypochrome (valeur globulaire de 0,70).

A la suite de la publication princeps de SIMMONDS, un certain nombre d'auteurs, surtout allemands et

anglo-saxons, ont publié des observations analogues. A propos de 2 cas personnels (d'ailleurs non anémiques), SHEEHAN a pu dénombrer en 1937, 25 observations de maladie de SIMMONDS dans lesquelles l'anémie est passée sous silence, et en 1939, 51 cas de maladie de SIMMONDS due à la nécrose de l'hypophyse antérieure au cours du post-partum, dont il a magistralement décrit la phase initiale et la phase intermédiaire précachectique, l'aboutissant ultime étant la cachexie de SIMMONDS. Sur ces 51 cas (dont les 2 cas de SHEEHAN et les 2 cas de SIMMONDS), 32 seulement comportent un examen post-mortem, les autres ne reposent que sur des données étiologiques et cliniques. Sur ces 51 cas, 30 seulement comportent la mention d'examens de sang (numération globulaire et dosage d'hémoglobine); or, dans 20 cas sur 30, on est frappé par l'existence d'une anémie le plus souvent discrète (chiffre de globules rouges inférieur à 3.000.000 dans 3 cas seulement, supérieur à 3.000.000 dans les 17 autres cas). Cette anémie, exceptionnellement hypochrome (3 cas), est le plus souvent normochrome (8 cas) ou hypochrome (9 cas).

Nous ne nous attarderons pas sur la plupart de ces observations où l'anémie est seulement signalée et non suivie, et nous ne les citerons que pour mémoire (*Cf.* Tableau II).

En réalité, parmi ces 20 observations récoltées jusqu'en 1939, seules méritent d'être détaillées celle de SILVER et celle de SNAPPER, GROEN, HUNTER et WITTS, dont on trouvera plus loin la description (observations n° 3 et n° 4).

Après la description magistrale par SHEEHAN de cette nécrose hypophysaire du post-partum qui porte désormais son nom, le diagnostic de ce syndrome a été fait plus fréquemment en clinique et les publica-

tions de cas reconnus ont été de plus en plus nombreuses. En même temps, l'attention ayant été attirée sur l'anémie par l'article de SHEEHAN, celle-ci est de plus en plus souvent étudiée par les auteurs qui décrivent ses modalités et sa réponse à divers traitements.

En 1942, ESCAMILLA et LISSER consacrent une importante étude à la maladie de SIMMONDS qu'ils distinguent nettement de l'anorexie mentale. Au cours de cette étude, ils relèvent dans la littérature 101 cas avec vérification anatomique et 158 cas qui paraissent typiques cliniquement et autorisent à faire ce diagnostic.

Ils n'apportent pas d'observation détaillée de forme anémique, mais ils étudient l'anémie telle qu'elle est signalée dans ces observations. Dans les 101 cas vérifiés anatomiquement, les chiffres extrêmes de globules rouges sont de 5.000.000 et 2.000.000. A des degrés variables, l'anémie est très fréquente, puisque le chiffre moyen des globules rouges est de 3.740.000. De même, l'hémoglobine oscille entre les chiffres extrêmes de 102 % et de 40 %, étant en moyenne de 65 %, ce qui laisse à penser que beaucoup de ces anémies sont plutôt hypochromes. Enfin, une éosinophilie sanguine est souvent notée, assez importante pour être en moyenne de 6 %, elle a pu atteindre au maximum 40 %. On retrouve des valeurs analogues dans les 158 cas évidents cliniquement, mais non prouvés anatomiquement : variations du nombre des globules rouges de 5.800.000 à 1.500.000 avec une moyenne de 3.980.000, variations de l'hémoglobine de 103 % à 35 % avec une moyenne de 76 % en faveur d'une normochromie, éosinophilie fréquente pouvant s'élever jusqu'à 42 %.

Les auteurs ont également retenu les données du chimisme gastrique : celui-ci, pratiqué dans 20 des cas anatomiquement vérifiés, a montré une achylie ou une

hypochlorhydrie 17 fois sur 20, et dans 38 cas non vérifiés, une achylie ou un hypochlorhydrie 21 cas sur 38. L'hyperchlorhydrie est exceptionnelle (moins de 5 % des cas). Mais ESCAMILLA et LISSER ne faisant qu'une étude d'ensemble dans la littérature médicale, et n'ayant pas suivi eux-mêmes les malades qu'ils citent, ne peuvent nous renseigner de façon précise sur l'évolution de l'anémie dans toutes ces observations.

Aussi, est-il plus précieux pour notre étude de s'adresser à quelques observations, isolées ou groupées, suivies personnellement par les auteurs qui les ont publiées ces dernières années. Répondent à ce critère, les observations anglaises de NAISS et FOSS (1947) (malade de 57 ans, ayant présenté 20 ans après un accouchement hémorragique, un syndrome de SIMMONDS-SHEEHAN ayant évolué lentement, sans cachexie, et chez laquelle la note anémique est importante), et de BLOOM et BRYSON (1948) (femme cachectique de 45 ans, admise dans le coma à l'hôpital, avec une anémie extrêmement sévère et chez laquelle les signes importants d'insuffisance antehypophysaire ont été rattachés à un accouchement difficile, ayant eu lieu 25 ans auparavant). On trouvera plus loin les observations complètes et détaillées de ces 2 cas, extrêmement intéressants (observations n° 5 et n° 6).

En 1948, les Américains DAUGHADAY, WILLIAMS et DALAND rapportent, parmi d'autres observations, 5 cas d'anémie au cours de maladie de SIMMONDS-SHEEHAN. Nous passerons rapidement sur le premier cas où l'anémie est seulement signalée; et non suivie (*cf.* tableau II). Le deuxième cas est un peu plus détaillé et suivi : il s'agit d'une femme de 21 ans, présentant tous les signes d'une nécrose post-partum de l'hypophyse, et une anémie avec 3.600.000 GR., un taux d'hémoglobine à 68 %, une valeur globulaire à 0,94, un hématocrite à

32 %, un volume moyen de $90 \mu^3$ et une concentration hémoglobinique à 33 %, donc anémie normochrome et normocytaire. Après traitement aux Extraits Thyroïdiens, à la Désoxycorticostérone, à la Testostérone et au Stilboestrol, la numération des G. R. passe à 4.600.000 et le taux d'hémoglobine à 83 %. Mais on est malheureusement dans l'impossibilité de faire la part des diverses thérapeutiques qui ont été conjuguées.

Le troisième cas est également détaillé et suivi : il s'agit d'une femme de 61 ans, présentant les symptômes d'une nécrose post-partum de l'hypophyse, chez laquelle la numération des G. R. est à 3.100.000, le taux d'hémoglobine à 54 %, avec une valeur globulaire à 0,87, un hématocrite à 28,5 %, un volume moyen à $92 \mu^3$, et une concentration hémoglobinique à 30 %, anémie hypochrome, qui reste inchangée après un traitement aux Extraits Thyroïdiens et à la Testostérone.

Seuls, les quatrième et cinquième cas ont fait l'objet d'observations vraiment détaillées qui méritent d'être rapportées et dont on trouvera plus loin la description complète (observations n° 7 et n° 8).

Dans un nouveau travail en 1949, SHEEHAN^a a pu rapporter avec SUMMERS, 13 cas personnels de syndrome de SHEEHAN dont 4 vérifiés anatomiquement, et 9 où le diagnostic fut édifié sur la seule histoire clinique. Sur ces 13 cas, des examens hématologiques ont été pratiqués en 11 cas et ont montré une anémie dans 7 cas.

4 de ces cas avec anémie n'ont pas été suivis et ne comportent que des examens hématologiques succincts. Ils méritent donc seulement d'être cités (*cf* tableau II). Les 3 autres cas, plus complets, seront au contraire rapportés plus loin, avec tous les détails (observations n° 9, n° 10 et n° 11).

En 1952, SUMMERS, à nouveau, ayant eu l'attention nettement attirée par l'anémie observée au cours des

syndromes d'hypopituitarisme, anémie de sévérité moyenne, le plus souvent normochrome ou hypochrome, et habituellement réfractaire au traitement antianémique, présente 10 observations concernant les modifications hématologiques au cours de tels syndromes. Sur ces 10 cas, 9 ont l'allure clinique d'une nécrose postpartum de l'hypophyse, avec aménorrhée depuis le dernier accouchement, apilosité pubienne et axillaire, frilosité, abaissement du métabolisme de base, diminution de l'excrétion des 17 C. S. urinaires et réponse typique au test insulinique. Dans un seul de ces 9 cas, l'autopsie a confirmé le diagnostic clinique. Dans chacun d'eux, une anémie a été constatée, aux chiffres extrêmes de 3.000.000 et 4.200.000 globules rouges, avec un taux d'hémoglobine allant de 53 % à 75 %. De ces 9 anémies, 5 sont hypochromes et 4 sont normochromes et macrocytaires. Dans toutes, l'achlorhydrie a été notée.

Bien que ces 9 cas aient été suivis aux points de vue thérapeutique et hématologique, nous ne pouvons les rapporter ici de façon détaillée, car aucune description clinique n'a été faite pour chacun d'eux en particulier. Nous ne faisons donc que les citer, et nous les consignons dans le tableau II.

En France, il existe peu d'observations de syndrome de SHEEHAN où l'anémie a été consignée. Nous avons pu trouver cependant une observation de MOREAU, BOUVIER et Mlle FONTAINE (1949) au sujet d'une femme de 31 ans, ayant présenté, après un accouchement hémorragique à 27 ans, suivi d'agalactie et d'aménorrhée, des signes de myxœdème avec asthénie, frilosité, bradypsychie, infiltration des téguments donnant une face lunaire et bouffie, des lèvres molles et une langue épaisse, apilosité pubienne et axillaire, la note hypophysaire étant fournie par la constatation d'une peau mince et veloutée, de cheveux souples et brillants et de signes d'insuffisance

gonadique. Une anémie à 3.600.000 globules rouges était signalée, mais sans autres examens hématologiques que la numération globulaire. C'est pourquoi, bien que la scène clinique soit très détaillée et que la malade ait été suivie au point de vue thérapeutique, sans toutefois que soit notée l'évolution de l'anémie, nous ne pouvons rapporter l'observation complète, et nous nous contenterons de la citer (*cf.* tableau II). Par contre, nous donnons plus loin la description détaillée de 2 observations lyonnaises de syndrome de SHEEHAN avec anémie importante, que leurs auteurs ont bien voulu nous confier, l'une de GUINET, FAVRE-GILLY et P. GIRARD (1952) (observation n° 12), l'autre de GUINET, publiée dans la thèse de Mlle TARDY (1953) (observation n° 13).

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 3 : de SILVER S.

Simmond's disease (cachexia hypophyseopriva)
Archives of Internal Medicine Vol. 51-2-175-1933

Femme de 53 ans, réglée à l'âge de 14 ans, mariée à l'âge de 20 ans, ayant eu 8 grossesses, dont 3 fausses couches et 5 normalement terminées par l'accouchement de 5 enfants normaux, dont 2 sont morts en bas âge et les 3 autres se portent bien. Pas de renseignement sur ces accouchements.

A l'âge de 40 ans, il y a treize ans, arrêt des règles après la naissance du dernier enfant. La malade se sent, dès cette époque, asthénique, mais elle a un état général relativement bon, pèse 59 kilogs. Depuis l'âge de 41 ans, son asthénie progresse, puis elle maigrit et depuis 18 mois se cachectise, ne pesant plus que 27 kilogs. Ses dents se sont cariées et sont presque toutes tombées. Depuis l'âge de 40 ans, elle n'a plus eu de libido. Depuis longtemps, elle est légèrement

anorexique. Depuis trois semaines, elle présente des crampes abdominales et de la diarrhée. Mais il n'a été trouvé aucune trace de sang dans ses selles.

À l'examen, cachexie extrême : malade squelettique, ayant une peau jaunâtre, mais non ictérique, une figure ridée, des paupières tombantes, des yeux enfoncés, des conjonctives pâles. On ne trouve pas de pigmentation des muqueuses, pas d'hypertrophie du corps thyroïde. Mais on est frappé par l'atrophie des seins et des organes génitaux externes, et par le clairsement des poils pubiens et axillaires. On note un peu d'œdème pré tibial. On ne sent ni le foie ni la rate, la tension est à 12/8. Il n'existe aucun signe neurologique anormal.

Les examens hématologiques montrent une anémie à 2.000.000 GR, avec Hémoglobine à 47 % et une Valeur Globulaire à 0,90. Il y a 6.400 GB, dont 60 % de Polynucléaires, 30 % de Lymphocytes et 10 % de Monocytes. Il n'y a pas de sang dans les selles.

Le Chimisme gastrique après injection d'histamine montre une achlorhydrie complète.

Les urines sont normales : il n'y a pas de polyurie.

Glycémie : 0,90 ‰. — Azotémie : 0,14 ‰.

Métabolisme de base diminué de 10 %.

Cutiréaction négative.

La radiographie de la selle turcique est normale.

Le diagnostic de Cachexie hypophysaire est posé cliniquement. La malade meurt subitement quelques jours après son admission.

La vérification est faite 24 heures plus tard : disparition complète du panicule adipeux, légère ascite. Poumons, cœur, foie, rate, reins sont apparemment normaux, mais de dimensions et de poids très faibles. L'estomac est normal. Il existe quelques petites ulcérations sur le tiers inférieur de l'œsophage et sur l'intestin grêle. L'utérus a subi une involution sénile, la glande thyroïde est normale.

Microscopiquement : Atrophie du pancréas, de la thyroïde et de la médullo surrénale. Mais surtout le lobe antérieur de l'hypophyse, plus petit que normalement, est le siège d'une dégénérescence avancée au sein d'une sclérose dense.

COMMENTAIRES

Il s'agit d'une maladie de SIMMONDS post-puerpérale indiscutable, évoluant depuis treize ans chez une femme de 53 ans arrivée à la phase de cachexie terminale quand elle est examinée. Outre la cachexie, la sénilité précoce, l'involution des caractères sexuels et l'achromie, les auteurs ont pu relever une anémie importante, normochrome ou très légèrement hypochrome. Le volume globulaire moyen n'a pas été calculé. La formule leucocytaire a montré une tendance plutôt neutropénique. Il n'y a pas eu de ponction sternale. Le chimisme gastrique a fait preuve d'achlorhydrie. Il n'a été noté ni glossite, ni syndrome neuro-anémique. Aucun traitement endocrinien, ni antianémique, n'a été mis en train. La mort est survenue au bout de quelques jours. L'autopsie a vérifié anatomiquement la réalité de la sclérose hypophysaire du post-partum.

OBSERVATION N° 4 : de SNAPPER, GROEN, HUNTER et WITTS

(*Observation n° 2 de l'article de Snapper I., Groen J. Hunter D. et Wits L. J. — Achlorhydra, anemia and subacute combined degeneration in pituitary and gonadal insufficiency. — Quart. Journ. Med. 6-195-1937.*)

Femme de 43 ans, admise en 1928. Mariée, a eu 2 accouchements normaux à l'âge de 24 et 26 ans. Puis, à l'âge de 28 ans, un troisième accouchement suivi d'une forte hémorragie, d'une agalactie et d'une aménorrhée définitive. Elle est devenu pâle et frileuse, a vu se clairsemer ses cheveux et ses cils, a perdu entièrement ses poils pubiens et axillaires. Le reste de l'examen clinique se montre normal. Il n'existe aucun signe d'atteinte neurologique. Un examen de sang, pratiqué en raison de la pâleur, montre : une anémie à 3.610.000 GR de type hypochrome : Hémoglobine : 50 %, Valeur globulaire : 0,70. Il y a 6.400 G.B. dont 61 % de P.N., 7 % de P.E., 2 % de P.B., 27 % de Lymphocytes, 3 % de Monocytes.

On relève une hypochlorhydrie au chimisme gastrique. Il n'y a pas d'albuminurie.

En mars 1934, la malade est revue pour une cystite. Son examen clinique est inchangé. La radiographie de sa selle turcique est normale. Un métabolisme de base est abaissé de 37 %. On retrouve presque inchangée, malgré l'absence de traitement, l'anémie qui est à 3.430.000 G.R., mais le taux de l'hémoglobine s'est relevé (75 %), et l'anémie est donc devenue normochrome.

De mars 1934 à juillet 1934, on entreprend successivement un traitement par la Thyréostimuline Hypophysaire, interrompu parce que mal toléré, un traitement par le Fer, inefficace, un traitement par les Extraits Thyroïdiens, bien toléré, mais inefficace. En juillet 1934, la malade présente toujours son anémie, mais devenue hyperchrome : G.R. : 3.230.000, Hémoglobine : 82 %, Valeur globulaire : 1,27, Volume moyen : 100 μ^3 , G.B. : 8.900, Polynucléaires neutrophiles : 58, Polynucléaires éosinophiles : 4, Lymphocytes : 35, Monocytes : 3.

La malade n'a pas été revue depuis.

COMMENTAIRES

Il s'agit d'une femme de 43 ans, qui se présente cliniquement comme un syndrome d'insuffisance hypophysaire du post-partum. Phase de début il y a quinze ans : accouchement hémorragique, agalactie, aménorrhée. Puis évolution au long cours depuis quinze ans, avec perte de la libido, sénilité précoce, apilosité, frilosité et pâleur, ayant permis de découvrir une anémie plutôt hypochrome, avec hypochlorhydrie, sans glossite ni syndrome neuro-anémique. Des traitements d'essai au Fer, à la T. S. H. et aux Extraits Thyroïdiens n'ont pas amélioré cette anémie qui ne s'aggrave d'ailleurs pas beaucoup au cours des années et s'est seulement peu à peu transformée en anémie macrocytaire et hyperchrome. Il n'y a pas eu de myélogramme. La malade au moment de l'examen n'a pas atteint la phase de cachexie hypophysaire.

OBSERVATION N° 5 : de NAISS et FOSS

(Naiss J. and Foss G. C. : *Hypopituitarism and anemia.*
The Lancet 2-35-1947.)

Femme de 57 ans, se plaignant de lassitude, de somnolence, de frilosité depuis un an. Mariée, a eu 3 grossesses. La troi-

sième grossesse, à l'âge de 37 ans, fut compliquée d'hémorragies, faibles avant l'accouchement, sévères après l'accouchement. Ses règles, rares et irrégulières pendant trois ans, disparaissent à l'âge de 40 ans. Depuis cette époque, elle ne s'est jamais sentie bien. Récemment, elle vient de passer six semaines au lit parce qu'elle se sentait trop faible. Son appétit est normal.

A l'examen, on est frappé par la lenteur de sa parole et de ses gestes; sa peau est fine, sa chevelure clairsemée. Apilosite pubienne et axillaire. La langue est lisse et plate. On note une cyphose dorsale et un signe de BABINSKI gauche avec exagération des réflexes ostéo-tendineux. Pas d'ataxie. Rien au cœur ni aux poumons. T. A. à 10/7.

On trouve une anémie à 3.200.000 G. R. avec un Hématocrite à 29,5 % donnant un Volume Moyen à $92 \mu^3$. L'Hémoglobine est de 7,7 grs pour 100 cc. soit 48 %, l'hémoglobine globulaire de 24 et la valeur globulaire de 0,75, la concentration hémoglobinique de 27 et la saturation de 0,72. Il s'agit donc d'une anémie normocytaire et hypochrome. On trouve 0,4 % de Réticulocytes.

Une complète achlorhydrie est trouvée par le chimisme gastrique.

Le Cholestérol est de 1,35 %.

Il existe une nette hypoglycémie (0,75) avec résistance à l'hyperglycémie provoquée :

1/4 h. après : 1 gr

1/2 h. après : 1,40

3/4 h. après : 1,45

1 h. après : 1,60

et hypersensibilité à l'insuline : 0,24 % après 1/2 heure.

Les 17 Cétostéroïdes sont abaissés à 0,8 mgr. par 24 heures.

La selle turcique n'a pas ses contours normaux.

Comme traitement, elle est mise d'abord à un traitement antianémique (Fer et Extraits de Foie) et vitaminé, puis prend des Extraits Thyroïdiens. Après un mois de ces traitements qui n'ont pas apporté de grand résultat, on pratique 2 transfusions de 500 cc. de sang et on implante sous la peau 6 tablettes de 100 mgrs de Testostérone. On donne plus tard à la malade 15 mgrs par jour de Méthyl-testostérone par voie sublinguale. On la revoit six semaines après son implantation, très améliorée subjectivement, avec une T. A. à 14/9,

réapparition de quelques poils pubiens, régression de son anémie : 4.900.000 G.R., 88 % d'Hémoglobine et 0,90 de Valeur Globulaire. Seules persistent donc un peu d'hypochromie et d'anisocytose.

COMMENTAIRES

Il s'agit bien, malgré l'absence de contrôle anatomique, d'une maladie de SIMMONDS-SHEEHAN, car on relève, à l'origine, il y a vingt ans, un accouchement hémorragique suivi d'aménorrhée. Depuis vingt ans, l'affection évolue très lentement et aucune cachexie n'est encore apparue. L'atrophie génitale reste discrète, et l'élément le plus frappant est l'apilosité pubienne et axillaire, la rareté des cheveux, la finesse de la peau.

Biologiquement, on trouve l'hypoglycémie, la résistance à l'hyperglycémie, l'hypersensibilité à l'insuline, l'abaissement considérable des 17 Cétostéroïdes, tous caractères des insuffisances hypophysaires. La note anémique est importante dans cette scène hypophysaire discrète : il semble que ce soit l'anémie qui, depuis longtemps, gêne le plus la malade, lui interdisant tout effort. Cette anémie est normocytaire et hypochrome, s'accompagne d'achlorhydrie gastrique, d'une ébauche de glossite et, peut-être, d'un syndrome neuro-anémique.

L'inefficacité des Extraits Thyroïdiens semble contraster avec l'efficacité de la Testostérone, qui entraîne une certaine pilosité pubienne et corrige presque totalement l'anémie. Malheureusement, l'association d'Extraits de Foie et de Fer ne permet pas de faire la part de la Testostérone et du traitement antianémique dans cette amélioration.

OBSERVATION N° 6 : de BLOOM et BRYSON.

(*Bloom and Bryson : Aplastic anemia in Simmond's Disease. Brit. Med. Journ. 75-4566-1948*)

Femme de 45 ans, admise dans le coma en juin 1947 et morte 4 jours plus tard.

Par l'entourage, on apprend qu'elle est mère d'une fille de 20 ans, et qu'elle a eu, il y a vingt ans, un accouchement difficile, terminé par un forceps, mais sans accident hémor-

ragique. Frappée d'agalactie, puis d'aménorrhée et de perte totale de la libido, depuis cette époque. La malade est devenue moins active, moins sociable, de plus en plus lasse, s'est repliée sur elle-même, se désintéressant de son entourage et même de sa fille. Elle a perdu peu à peu l'appétit, a maigri. Depuis quelques mois, elle a perdu toutes ses dents, puis s'est mise à saigner des gencives.

A l'entrée, malade d'aspect plus âgé que son âge, aux cheveux gris et clairsemés, aux sourcils rares, dont les poils pubiens et axillaires ont disparu. On est frappé par sa pâleur cireuse. Les gencives sont ulcérées et saignantes. La malade est dans un état subcomateux, avec une température à 39°8, un pouls rapide; à l'auscultation du cœur, souffle systolique en écharpe, probablement anémique. Rien à signaler à l'auscultation pulmonaire, ni à la palpation abdominale. L'examen neurologique est négatif. La T.A. est à 10/6.

L'examen du sang montre :

Une anémie à 1.130.000 G.R. plutôt macrocytaire (Hématocrite à 12 %, Volume Moyen à 106 μ^3) avec anisocytose modérée et normochromie : hémoglobine sanguine : 3,4 grs pour 100 cc. soit 21 %; hémoglobine globulaire : 30, soit une valeur globulaire à 0,95, concentration hémoglobinique : 28 et saturation à 0,87. Il existe de plus une leucopénie : 1.800 G.B. et une neutrophénie : 19 % de Polynucléaires, 77 % de Lymphocytes, 4 % de Monocytes.

La moëlle osseuse est de type aplasique : de nombreux noyaux isolés, quelques polynucléaires neutrophiles, très peu d'érythroblastes.

Par ailleurs :

L'Urée est à 1,20.

La Glycémie est à 0,64.

Le Cholestérol est à 1,14.

La Sérologie est négative.

La malade reçoit alors de petites transfusions, soit au total 2 litres de sang isogroupe, de l'Acide Ascorbique et de l'Acétate de Désoxycorticostérone.

Après 1 litre de sang, l'examen de sang montre : 2.610.000 G.R., 56 % d'Hémoglobine, Valeur Globulaire : 1,1.

La malade meurt néanmoins 4 jours après son entrée.

A l'autopsie :

- légère atrophie du cœur, petit rétrécissement mitral,
 - léger degré d'emphysème pulmonaire,
 - surcharge graisseuse du foie avec sidérose,
 - légère réaction myéloïde de la rate avec sidérose,
 - utérus atrophie et fibreux, ovaires fibreux,
 - atrophie et sclérose du corps thyroïde,
 - atrophie de la médullo-surrénale avec sclérose de la corticale,
- la selle turcique est occupée par une tumeur kystique ayant aminci les clinoides; cette tumeur est remplie de sang récent et altéré. Microscopiquement, on trouve des dépôts de fer dans l'enveloppe de la tumeur. Au centre, il persiste un petit résidu de lobe antérieur avec des cellules chromophobes, le lobe postérieur est pratiquement intact.

COMMENTAIRES

On est en présence d'une maladie de SIMMONDS-SHEEHAN qui paraît cliniquement indiscutable et qui est vérifiée anatomiquement. Début il y a 25 ans, par accouchement difficile, suivi d'agalactie, d'aménorrhée, de perte de la libido. Évolution lente et progressive pendant 25 ans, avec apilosite, troubles caractériels, anorexie. La malade est malheureusement au stade de la cachexie terminale avec coma, quand elle est vue. On lui trouve, outre une hypoglycémie, une anémie très importante, macrocytaire, mais normochrome, sans glossite ni syndrome neuro-anémique. Le chimisme gastrique n'a pas été pratiqué. On trouve également une leucopénie avec neutropénie et le myélogramme est celui des aplasies médullaires. Des gingivorragies peuvent évoquer une thrombocytopénie. La malade meurt 4 jours plus tard malgré 2 transfusions sanguines qui ont, en partie, corrigé son anémie. L'intérêt de cette observation est sa vérification anatomique détaillée, montrant entre autres, la nécrose hémorragique de l'hypophyse antérieure, un aspect scléro-atrophique de la thyroïde, de la surrénale et des ovaires.

OBSERVATION N° 7 : de DAUGHADAY, WILLIAMS et DALAND

(Cas 3 de Daughaday W. H., Williams R. H. and Daland G. A.
The effect of endocrinopathie on the blood. — Blood
3-1342-1948.)

Femme de 42 ans, admise en mai 1941 à l'hôpital de Boston, pour un myxœdème.

Il y a 12 ans, a eu une hémorragie grave à la suite d'un placenta praevia. Depuis cette époque, est restée aménorrhéique; elle aurait été traitée pour hypothyroïdie et anémie et a pris irrégulièrement des Extraits Thyroïdiens.

A l'entrée, aspect de myxœdème, avec en plus, absence de pilosité axillaire et pubienne. Hypotension à 9/5. Le métabolisme de base est diminué de 43 %.

On trouve une hypoglycémie importante, accentuée de façon exagérée par l'injection d'Insuline.

Il n'y a pas de F.S.H. dans les urines.

L'examen hématologique montre une anémie à 3.450.000 G.R. de type normocytaire (Hématocrite : 30 %, Volume Moyen : 87 μ^3) et normochrome (Hémoglobine : 71 %, Valeur Globulaire : 1,03, saturation : 1,01), avec 0,2 % de Réticulocytes et une leucopénie à 2.100 G.B. avec neutropénie (52 % de Polynucléaires).

Il n'a pas été pratiqué de myélogramme.

Le chimisme gastrique a montré une achlorhydrie même après histamine.

La malade reçoit alors plusieurs hormones hypophysaires, sans faire preuve d'aucune amélioration clinique, ni hématologique. On voit même s'abaisser le nombre de ses globules rouges et la concentration en hémoglobine, tandis que le volume moyen devient macrocytaire.

En fin décembre 1942, on commence un traitement comportant : Méthyl-testostérone per os, 30 mgrs par jour; Poudre de Thyroïde, 30 mgs par jour; DOCA, 2 mgrs par jour en injection intramusculaire. Au bout de quelques jours, on procède à des implants de 150 mgrs de Testérone et de 125 mgrs de DOCA. En un mois de traitement, les résultats sont remarquables : le myxœdème disparaît, les forces reviennent, le métabolisme de base redevient normal. La numération des globules rouges passe à 4.050.000 et le volume moyen reste à 83 μ^3 . On constate une crise réticu-

locytaire (4,5 %). Après 3 mois de traitement, le taux de l'hémoglobine est normal. Les résultats paraissent se maintenir plusieurs mois, sans que l'on ait recours à de nouvelles implantations.

Malheureusement, en janvier 1944, la malade prend une pneumonie et malgré l'association de DOCA et de Testostérone aux médications anti-infectieuses, elle meurt après quelques jours.

A l'autopsie : glande pituitaire très petite, composée surtout de tissu fibreux, avec encore de rares nids de cellules basophiles. Atrophie marquée du corps thyroïde et des médullo-surrénales.

COMMENTAIRES

En résumé : il s'agit d'une femme de 42 ans, effectivement atteinte d'un syndrome de SHEEHAN depuis 12 ans, à la suite d'une hémorragie pour placenta praevia. Depuis cette époque, outre une aménorrhée, se sont développés une apilosite pubienne et axillaire et un aspect de myxoedème. La lassitude est probablement, en partie, en liaison avec une anémie normocytaire et normochrome, sans syndrome neuro-anémique ni glossite, mais avec achlorhydrie. Les tests biologiques (disparition des F.S.H., diminution du métabolisme de base, hypoglycémie avec hypersensibilité à l'insuline) confirment la notion d'insuffisance hypophysaire.

L'intérêt de cette observation est d'apporter un contrôle à diverses thérapeutiques : pas de traitements antianémiques — seuls ont été utilisés des traitement endocriniens : échec complet des hormones hypophysaires alors utilisables. Par contre, succès en 3 mois d'un traitement hormonal comportant l'association de poudre de Thyroïde, de DOCA et de Testostérone, sans qu'on puisse faire la part de ces différents traitements hormonaux, en particulier sur l'anémie qui a eu une rémission complète.

Malheureusement, la malade est morte d'une pneumonie intercurrente. L'autopsie a permis de vérifier la nécrose hypophysaire.

OBSERVATION N° 8 : de DAUGHADAY W. B., WILLIAMS R. H.
et DALAND G. A.

(Cas 2 de Daughaday W. H., Williams R. H. et Daland G. A.
The effect of endocrinopathie on the Blood. — Blood
1342-3-1948.)

F. S., femme de 38 ans, entrant à l'hôpital, se plaignant de faiblesses et de vomissements. A la suite d'un influenza, deux ans auparavant, elle raconte qu'elle a eu une anémie et une tension artérielle basse, s'accompagnant d'asthénie, de somnolence et d'anorexie. Elle fut soignée pendant 6 mois, avec du Foie cru, sans amélioration. Son histoire révèle qu'il y a 10 ans, elle a donné naissance à un enfant normal et que, quelques temps après, une hystérectomie a été pratiquée pour péritonite pelvienne. Malheureusement, on ne peut obtenir aucun détail sur la délivrance et l'opération.

A l'examen, la peau est pâle, lisse et jaunâtre. La langue est normale. La T.A. est à 9/6,5. Un gros foie est trouvé à l'inspiration profonde, la rate n'est pas sentie. Il n'y a pas d'adénopathies. Un BABINSKI bilatéral est trouvé.

Examens de laboratoire : G.R. : 3.350.000, Hgl : 63 %, V.G. : 0,94, Hématocrite : 31,2 %, Vm : 93, G.B. : 4.800, P.N. : 66, L. : 33, urines normales. Pas de sang dans les selles. Achlorhydrie, même après histamine, H.V.D.B. : 6 unités, Cholestérol : 1,37 %. Tolérance au glucose normale. M.B. : — 26 %. Radiologie de la selle turcique normale.

Elle reçoit alors du Fer, des Extraits de Foie, des Extraits Thyroïdiens, séparément et en combinaison, sans amélioration de l'anémie.

Elle sort de l'hôpital au bout de 6 mois.

Puis 18 mois plus tard, elle entre à nouveau à l'hôpital, et les signes de myxœdème sont alors évidents, l'absence de poils pubiens et axillaires est constatée. Les examens de sang sont inchangés. La fatigue et la somnolence vont en augmentant, et pendant 5 ans, la malade reste presque toujours alitée. L'anorexie devient presque totale.

A cette époque, c'est-à-dire 7 ans après la première hospitalisation, l'anémie est inchangée : G.R. : 3.780.000, Hgl : 67 %, V.G. : 0,88, G.B. : 6.400, L. : 43 %, Plaquettes : 172.000. Le myélogramme est hypoplastique. Il n'y a pas de F.S.H. dans les urines. 17 C.S. : 0,2 mgr par 24 heures. Le test

à l'insuline donne une légère hypoglycémie. M.B. : 23 %. Un traitement avec 32 mgrs d'Extraits Thyroïdiens par jour est commencé. On augmente jusqu'à 160 mgrs par jour. Deux implants de Désoxycorticostérone de 125 mgrs chacun, et deux implants de 150 mgrs de Testostérone sont placés sous la peau.

La maladie est améliorée au point de vue clinique, mais l'anémie n'est pas modifiée.

Un an plus tard, la malade meurt de pneumonie.

A l'autopsie : l'hypophyse est très petite et fibreuse, et l'examen microscopique montre seulement quelques cellules acidophiles, basophiles et chromophobes, éparpillées dans du tissu fibreux.

La glande thyroïde et les surrénales sont également atrophiées.

COMMENTAIRES

Il s'agit d'une femme de 38 ans, suivie d'abord pour une anémie normocytaire et normochrome avec anachlorhydrie et petit syndrome neuro-anémique. Cette anémie se montra rebelle aux traitements habituels. Bientôt un état de myxœdème frappa les observateurs et l'on parla d'anémie par hypothyroïdie.

Puis divers signes cliniques et tests biologiques permirent de parler de myxœdème et d'anémie par insuffisance hypophysaire. Un traitement comportant à la fois des Extraits Thyroïdiens, de la Désoxycorticostérone et de la Testostérone améliore l'état clinique, mais pas l'anémie. Un accouchement suivi d'hystérectomie 10 ans plus tôt, la découverte à l'autopsie d'une sclérose de l'hypophyse antérieure, permettent, semble-t-il, de ranger ce cas dans les syndromes de SHEEHAN du post-partum.

OBSERVATION N° 9 : de SHEEHAN H.L., and SUMMERS V. K.

*(The syndrome of hypopituitarism. —
Quartely Journ. Med. 18-318-1949.)*

Femme de 33 ans, mariée, ayant eu 5 accouchements normaux, puis à l'âge de 28 ans, un accouchement hémorragique suivi d'agalactie et d'aménorrhée. Depuis cette époque,

elle accuse de la frilosité, de l'anorexie, des troubles caractériels (indifférence vis-à-vis de ses enfants), une perte de la libido. Elle est de plus en plus asthénique.

A l'examen, pâleur, apilosité pubienne et axillaire, perte de poids depuis un an ou deux. Malgré tout, la malade a plus un aspect myxœdémateux qu'un aspect cachectique.

On lui trouve une anémie à 3.600.000 G.R. avec 80 % d'Hémoglobine. Valeur Globulaire : 1,10 et 8.200 G.B. Hypochlorhydrie au chimisme gastrique.

La malade est alors traitée par le Fer, les Extraits de Foie, les Extraits Thyroïdiens. Un mois après le début du traitement, l'anémie est corrigée : 4.500.000 G.R., et 97 % d'Hémoglobine. Mais la malade meurt, peu après, d'une pneumonie.

A l'autopsie, hypophyse très petite, dont le lobe antérieur n'a plus que du stroma, le tissu glandulaire ayant disparu.

COMMENTAIRES

Femme que l'on prenait pour une myxœdémateuse et dont l'affection évolue à bas bruit depuis un dernier accouchement hémorragique, il y a 5 ans, suivi d'agalactie et d'aménorrhée. L'apilosité et l'allure clinique évoquent plutôt un myxœdème hypophysaire au cours d'un syndrome de SHEEHAN du post-partum, ce qui est confirmé anatomiquement. Au cours de cette évolution, la malade présente une anémie très modérée plutôt hyperchrome, qui régresse sous le triple effet du Fer, des Extraits de Foie et des Extraits Thyroïdiens si bien qu'on ne peut faire la part de ces 3 traitements dans l'amélioration de cette anémie.

OBSERVATION N° 10 : de SHEEHAN H. L. and SUMMERS V. K.

*(The syndrome of hypopituitarism. —
Quartely Journ. Med. 18-319-1949.)*

Femme de 34 ans. A eu 3 grossesses. Après le dernier accouchement, agalactie, aménorrhée, poids stationnaire, mais asthénie progressive et dyspnée d'effort. Faciès pâle, plutôt un peu bouffi, évoquant le myxœdème.

L'anémie pour laquelle rentre la malade est importante : 2.800.000 G.R. avec 58 % d'Hémoglobine et Valeur globulaire à 1.

Traitée uniquement par le Fer, l'anémie régresse en quelques semaines : 4.100.000 G.R., Hémoglobine : 75 %, Valeur globulaire : 0,91.

Quelques mois plus tard, on note que les cheveux se clairsemement, que les poils pubiens et axillaires disparaissent. La face est toujours bouffie, on pense à un myxœdème et on donne des Extraits Thyroïdiens.

Les Globules Rouges montent alors à 4.000.000 et l'Hémoglobine à 88 %.

Malheureusement, la malade décède quelques jours plus tard après un coma terminal.

A l'autopsie, la sclérose du lobe antérieur de l'hypophyse permet de faire de cette histoire un myxœdème hypophysaire rattachable au syndrome de SHEEHAN.

COMMENTAIRES

Malade qui, après une grossesse suivie d'agalactie et d'aménorrhée, a présenté une anémie sévère, normochrome, à laquelle on peut rattacher l'asthénie, la dyspnée et la pâleur, anémie qui a très bien réagi au traitement ferrique, et au cours de laquelle sont apparus des signes de myxœdème dont l'origine hypophysaire post-partum a été prouvée par l'autopsie.

OBSERVATION N° 11 : de SHEEHAN H. L. and SUMMERS V. K.

*(The syndrome of hypopituitarism. —
Quartely Journ. Med. 18-319-1949.)*

Femme de 52 ans, ayant eu un dernier accouchement à l'âge de 31 ans, marqué par une hémorragie grave de la délivrance. Par la suite, aménorrhée complète et absence de libido, apilosité pubienne et axillaire, pâleur intense, peau sèche et frilosité, asthénie, pas d'anorexie, pas de perte de poids. Il y a 2 ans, œdème généralisé, somnolence, amaigrissement. Elle entre à l'hôpital avec le diagnostic de

myxœdème probable. Le psychisme est lent, la face bouffie. Atrophie de la vulve et de l'utérus. Nombreuses dents cariées.

Achlorydrie. Cholestérol : 0,88 %, 17 C.S. : 1,24 mgrs par 24 heures. G.R. : 3.200.000, Hémoglobine : 57 %, Valeur globulaire : 0,90, G.B. : 4.600. Elle est traitée pendant un mois aux Extraits Thyroïdiens qui restent sans effet. L'état général s'aggrave : G. R. : 2.500.000, Hémoglobine : 56 %, Valeur globulaire : 1,12.

Puis elle décède dans le coma.

A l'autopsie : le tissu du lobe antérieur est fibreux et lâche. Microscopiquement, il ne reste qu'un petit îlot de cellules glandulaires, le reste du parenchyme est hyalin et fibreux.

COMMENTAIRES

Femme qui, à la suite d'un accouchement hémorragique suivi d'aménorrhée, a présenté un tableau clinique avec apâlosité, pâleur, sécheresse de la peau, frilosité, œdème, asthénie et somnolence, évoquant un myxœdème au cours d'un syndrome de SHEEHAN, qui fut confirmé anatomiquement.

Au cours de l'évolution, elle a présenté une anémie importante légèrement hypochrome, sur laquelle le traitement aux Extraits Thyroïdiens resta sans effet.

OBSERVATION N° 12 : de GUINET P., FAVRE-GILLY J.
et GIRARD P.-F.

*(La maladie de Simmonds post-puerpérale. —
Revue Lyonnaise de Médecine 1-24-1952.)*

Mme A..., 46 ans.

A 35 ans, accouchement avec hémorragies et délivrance artificielle; agalactie et aménorrhée secondaire. A 41 ans, anémie hypochrome achylique sans réaction médullaire, mal influencée par l'hépathothérapie; récidive à 44 ans. Aspect de sénilité précoce avec téguments lisses et pâles; apilosité axillo-pubienne, atrophie génitale. Glycémie : 0,85; 17 C.S. neutres : 2 mgrs par 24 heures; 11 OxyCS (HEAD,

(SOBEL et WENNING) : 0,18; F.S.H. : réponse négative à 5 U.S., très faible à 3 U.S.; Cholestérol 1,90; M.B. diminué de 25 % (3 mesures).

L'histoire clinique de la malade peut se décomposer ainsi, au cours de plusieurs hospitalisations successives.

PREMIÈRE HOSPITALISATION : DU 22 AOÛT AU 13 OCTOBRE 1946
(SERVICE DU PROFESSEUR SAVY)

L'entrée à l'hôpital est motivée par un syndrome anémique typique, d'installation récente et brutale en février, avec fatigue générale intense, pesanteurs post-prandiales et vomissements alimentaires. L'amaigrissement a été de 3 kilogs en 6 mois : poids 43 kilogs. Température autour de 38,5, 39. Dyspnée légère, bien que la malade soit confinée au lit.

A l'examen, pâleur intense des téguments, hépato-splénomégalie discrète, disparition d'un achilléen et signe de BABINSKI bilatéral. Radiographies de l'estomac : gastrite pseudo-néoplasique.

G. R. : 2.600.000.

G. B. : 6.000. Le taux d'Hémoglobine et le Volume globulaire n'ont pas été précisés à cette période.

P. N. 43; P. E. 4; P. B. 0,5; L. 42; Prolympho. 2; Mono. 7; Métamyélo. 1,5.

Une série de transfusions est entreprise et, en un peu plus d'un mois, se fait une importante amélioration clinique (disparition de l'hépatosplénomégalie et des signes neuro-anémiques. Le nombre des Globules Rouges atteint 4.600.000, puis retombe à 3.900.000 après un nouveau mois où les transfusions avaient été interrompues et où seuls avaient été poursuivis des Extraits de Foie en injection.

Hb. 70 %, V. G. 0,7.

G. B. : 5.000.

DEUXIÈME HOSPITALISATION : DU 25 JANVIER 1949
AU 28 FÉVRIER 1949

L'amélioration qui s'était produite au cours du dernier séjour, s'est maintenue deux ans et demi. Mais, après une grippe, la malade a dû s'aliter pour ne plus se relever, soit depuis 3 mois.

Les signes digestifs sont intenses, avec vomissements suivant toute ingestion alimentaire; la pâleur prédomine, avec des paumes de mains très blanches et des muqueuses labiales et buccales entièrement décolorées; langue saburrale, non fendillée et légèrement décapillée sur les bords. Foie et rate non perçus. Abolition de l'achilléen droit; signe de BABINSKI évident à gauche, probable à droite. Cœur légèrement augmenté de volume avec bruits sourds, petit souffle oculaire. On note alors une apilosité axillo-pubienne, mais sans y attacher d'importance. Tension artérielle : 9,5/5. Le poids est à 54 kilogs.

G. R. : 2.960.000.

Hb. : 55 %; V. G. : 0,90.

G. B. : 10.600.

P. N. 49; P. E. 9; P. B. 1; L. 34; Moyens Mono. 2; Mono. 5.

Myélogramme : pas de mégalo blastes.

Chimisme gastrique :

	H. C. L. libre	Acidité totale
1/4 d'heure après histamine..	0	0,36
1/2 heure après histamine...	0,51	0,73
3/4 d'heure après histamine..	0,58	0,70
1 heure après histamine...	0	0,40

Radiographies gastriques : aspect un peu irrégulier du bulbe et de la petite courbure, mais qu'on ne retrouve pas sur de nouveaux clichés. On élimine donc plutôt une affection organique gastro-intestinale, d'autant plus que les WEBER dans les selles sont négatifs.

On s'arrête au diagnostic d'anémie hypochrome achylique, type HAYEM KNUD-FABER, avec manifestations nerveuses et digestives.

Un traitement est institué avec hépathothérapie et Fer; les résultats sont peu satisfaisants et un examen de sang pratiqué 15 jours après le premier, donne :

G. R. : 3.220.000.

Hb. : 55 %; V. G. : 0,77.

P. N. 45; P. E. 6; P. B. 1; L. 13; Moyen Mono. 9; Mono. 15; Myélo. 5; Métamyélo. 6; Normoblastes 1; Erythroblastes polychromatophiles 2.

G. B. : 2.500.

TROISIÈME HOSPITALISATION : DU 5 FÉVRIER 1950
AU 15 AVRIL 1951

Les données recueillies à l'occasion de ce nouveau séjour sont les suivantes :

1° *Persistance et aggravation de l'état anémique* et neuro-anémique, soit depuis 4 ans, et malgré un traitement ayant comporté des transfusions, des Extraits Hépatiques, du Fer, et avant l'admission à l'hôpital, de la vitamine B 12. Actuellement, pâleur du visage, décoloration des muqueuses palpébrales et gingivales extrêmement marquée, langue dépaillée. Les signes digestifs se bornent à la perte de l'appétit, avec de la constipation. Le foie et la rate ne sont pas perçus. Abolition des deux achilléens et signe de BABINSKI à gauche. Troubles discrets de la sensibilité profonde et sensibilité tactile conservée. Le réflexe idio-musculaire recherché au Biceps donne naissance au phénomène du myxœdème (Docteur DEVIC).

2° *Bilan hématologique* :

— *Globules rouges* :

Numération : 2.720.000.
Hématocrite : 22 %.
Volume moyen : 81.
Diamètre moyen : 7,3.
Epaisseur moyenne : 2.
Rapport D/E : 3,6.

Courbe de PRICE JONES : relativement peu anisocytaire, un peu dimorphe, avec un clocher principal à 7, et un autre clocher un peu macrocytaire à 8.

— *Hémoglobine* :

Hémoglobine sanguine : 9,25 grs par litre.
Valeur sanguine : 58 %.
Hémoglobine globulaire : 34.
Valeur globulaire : 1,06.
Concentration hémoglobinique : 42.
Saturation hémoglobinique : 1,15.

— *Globules blancs* :

Numération : 8.000.

Formule :

Polynucléaires neutrophiles.....	25
Polynucléaires éosinophiles.....	4
Polynucléaires basophiles.....	1
Lymphocytes	45
Moyens monocytes	22
Grands monocytes.....	3

— *Myélogramme* :

Hémocytoblaste	1	} 74
Promyélo-neutro	5	
Myélo-neutro	22	
Métamyélo-neutro	16	
Polyneutro	26	
Myélo-éosino	3	
Poly-éosino	1	} 14
Proérythroblaste	1	
Erythro-baso	2	
Erythro-polychromato	5	
Erythro-ortho	3	
Hématies nucléées	3	
Lympho	9	
Mono	1	
Plasmo	2	

Conclusions. — Myélogramme pratiquement normal, pas de mégaloblastose médullaire, pas de grosse érythroblastose.

Protéines totales : 75 %; Sérine : 37; Globuline : 38; S. G. : 0.97.

3° *Présence de signes endocriniens* :

— *Aspect de sénilité précoce* : la peau est sèche, atrophique et lisse avec de nombreuses rides à la face; présence de livedo en certains points du corps, en particulier à la face interne des cuisses; la denture inférieure est en très mauvais état et la denture supérieure a disparu, ongles cassants.

— *Aménorrhée* remontant à 11 ans, installée après un accouchement, ne s'étant jamais accompagnée de malaises cycliques ni de bouffées de chaleur. Les seins sont flétris, flasques, sans glande palpable et paraissent surtout constitués de tissu adipeux. La vulve est lisse, avec des lèvres atrophiques et un vagin étroit, ce qui est d'autant plus caractéristique que la malade a eu 5 enfants.

— *Apilossité axillo-pubienne totale*, déjà mentionnée lors des examens précédents et remontant à plusieurs années. Sourcils peu touchés; cheveux normaux.

— *Asthénie extrême*, physique condamnant la malade au lit depuis quelques mois, et psychique, avec cérébration lente, rendant assez difficile l'interrogatoire.

— Par ailleurs, *amaigrissement* peu important de 4 kilogs en 12 ans; pouls à 80; température autour de 36, 37 avec frilosité; tension artérielle : 10/6.

4° *Bilan endocrinien de laboratoire :*

Urée : 0,80.

Glycémie : 0,85.

Hyperglycémie provoquée : 7 h. 30 : 0,75; 8 heures : 0,95; 10 heures : 0,70; 11 heures : 0,72.

17 C. S. neutres : 2 examens : 2 mgrs par 24 heures et 1 mgr 2 par 24 heures.

Dosage de la Folliculo-Stimuline : les animaux testés à 160, 80, 40, 5 U. S. ont répondu négativement; ceux testés à 3 U. S. ont répondu faiblement.

11 Oxy C. S. (HEARD, SOBEL et WENNING) : 0,18 par 24 heures. Cholestérol : 1,90.

M. B. diminué de 25 % (3 mesures).

Epreuve de la Thyréostimuline : en collaboration avec le Docteur BERGER, nous avons mesuré les effets de l'injection d'hormone thyroïdienne (1.200 unités HEYL-LAQUEUR intramusculaires en 5 jours), sur le fonctionnement thyroïdien; celui-ci était apprécié au moyen du radio-iode (ingestion de 100 microcuries la veille de la première injection et le lendemain de la dernière), des mesures étant faites sur le taux de fixation locale à la 24^e heure, la courbe d'élimination urinaire en fonction du temps et le taux de radioactivité du sérum à la 24^e heure, avec détermination des fractions minérale et protidique.

B. M.	Avant T. S. H. diminué de 25 %	Après T. S. H. diminué de 25 %
Radio-iode :		
Fixation thyroïdienne à la 24 ^e heure.....	3,8	39
Elimination urinaire :		
à la 24 ^e heure.....	43,5	16
à la 48 ^e heure.....	56	21
Taux dans le sérum à la 24 ^e heure.....		0,5
Radio-iode total	1,8	0,5
Radio-iode protidique ..	25	26
Radio-iode minéral	64	71

Tous ces chiffres sont donnés en pourcentage de la dose ingérée.

5° *Mise en évidence à l'interrogatoire d'un accouchement hémorragique*, avec délivrance artificielle, il y a 12 ans. Celui-ci a été suivi d'agalactie et il n'y a pas eu de retour de couches et jamais de règles par la suite. 4 accouchements avaient eu lieu antérieurement, il y a 21, 19, 15 et 13 ans, et 2 d'entre eux avaient aussi été abondamment hémorragiques.

6° Examens complémentaires :

Electrocardiogramme : inversion profonde de T.1, T.2 et de T. dans toutes les précordiales.

Electroencéphalogramme (Docteur R. GALLAVARDIN). Les tracés sont uniquement constitués par un rythme alpha réagissant bien à l'ouverture et à la fermeture des yeux, et très étendu mais à 7-8 c/S. avec des fréquences plus lentes intriquées à 5-6 c/S. un peu plus marquées à droite qu'à gauche et dont l'aspect est presque fusiforme par période. Dans les triangles, rythme de fond continu à 6,5 c/S. La S.L. I. donne un bel entraînement vers 7-8 c/S. qui persiste, malgré l'ouverture des yeux quoique moins net.

L'hyperpnée est sans effet.

De telles modifications ont été signalées dans des cas de

myxœdème ou d'anémie-pernicieuse ou peuvent encore être en relation avec une dysfonction des formations de la base.

Radiographies du crâne : normales.

B. W. dans le sang : négatif.

7° Essais thérapeutiques :

Le diagnostic de syndrome de SHEEHAN étant alors porté, on procède à différents essais thérapeutiques dont voici les résultats :

a) *Traitement martial* (2 ampoules de Fer intraveineux par jour, du 9 décembre au 23 décembre, puis jusqu'au 3 janvier 5 grs de Protoxalate de Fer par la bouche avec Elixir Chlorhydro-peptique). Les effets cliniques ont été nuls sur l'anémie et les modifications hématologiques sont restées discrètes, puisque l'on note le 7 janvier : G.R. : 3.180.000; Hématocrite : 31 %; Volume moyen : 98,3; Hb. : 58 %; V. G. : 0,93. Saturation hémoglobinique : 0,85.

b) *Traitement thyroïdien* avec 2 comprimés de Prothyrene quotidiens pendant un mois à partir du 3 janvier : aucun effet sur l'état général ni la frilosité; le M. B. reste diminué de 25 %. Le poids est à 42 kgs 700. Au point de vue hématologique, on relève une augmentation du taux de l'Hémoglobine. Le 3 février : G. R. : 3.280.000; Hématocrite : 30 %; Volume moyen : 90,3 μ^3 ; Hémoglobine sanguine : 9,12, soit 72 %; Hémoglobine globulaire : 30; Valeur globulaire : 0,93; Concentration hémoglobinique : 33; Saturation hémoglobinique : 0,91.

c) *Implantation d'hypophyse* pratiquée dans le service du Docteur LABRY le 20 février; quinze jours plus tard, de nouveaux examens montrent :

Au point de vue clinique :

Amélioration subjective, avec plus de vivacité intellectuelle, reprise de l'appétit, gain de poids de 3 kilogs, mais la malade reste pâle et frileuse.

Au point de vue endocrinologique :

M. B. diminué de 25 %.

Cholestérol : 2 grs.

17 C. S. : 3,5 grs par 24 heures.

11 Oxy corticostéroïdes (HEARD, SOBEL et WENNING) : 1,65 par litre; 1,23 par 24 heures.

F. S. H. : les animaux utilisés au taux de 5 U. S. ont répondu positivement, mais ceux à 40, à 80 et à 160 U. S. ont répondu négativement.

Glycémie : 0,52.

Au point de vue hématologique :

G. R. : 3.410.000; Hématocrite : 28 %; Volume moyen : 88.

Hémoglobine sanguine : 11,2 grs pour 100 cc. ou 70 %.

Hémoglobine globulaire : 34; Valeur globulaire : 1,06.

Concentration hémoglobinique : 40; Saturation hémoglobinique : 1,12.

— Nouveaux bilans le 15 avril, 2 mois après la greffe :

Au point de vue endocrinologique :

M. B. diminué de 25 %.

17 C. S. : 2 mgrs par 24 heures.

Folliculostimuline hypophysaire : taux supérieur à 5 U. S. et inférieur à 40 U. S.

Glycémie : 0,63.

Au point de vue hématologique :

Globules rouges : 3.230.000; Hématocrite : 26 %; Volume moyen : 96.

Hémoglobine : 68 % ou 10,8 grs par litre.

Valeur globulaire : 1,7; Saturation hémoglobinique : 1,10.

Bien qu'elle se déclare améliorée, la malade refuse une nouvelle implantation et l'on conseille un traitement avec Gonadostimulines sériques et chorioniques et hormones génitales et thyroïdiennes. On se propose de le compléter par l'A. C. T. H.

Nous trouvons dans la thèse de Mlle TARDY (Lyon 1953) la suite de l'observation.

QUATRIÈME HOSPITALISATION : DU 30 SEPTEMBRE 1952
AU 30 OCTOBRE 1952

1° Au point de vue clinique.

On est frappé par :

1. Une *pâleur intense*; pâleur d'un type d'ailleurs particulier, jaunâtre. Les lèvres sont décolorées, la paume des

maines est modérément pâle. La langue est normale. Ni foie, ni rate.

2. *Persistence de l'aspect de sénilité précoce*, avec rides nombreuses sur le front et les joues où la peau est craquelée. Cette peau fine ne présente pas d'infiltration de type myxœdémateux; elle est froide au toucher, surtout au niveau du nez.

3. *L'asthénie* est autant physique que psychique. La malade restait 12 heures au lit chez elle. L'asthénie psychique se traduit par une lenteur de l'idéation, une parole lente, monotone, du retard dans les réponses.

4. Au niveau des phanères, on note la persistance de *l'apilosité axillo-pubienne*, avec seulement quelques poils axillaires. Les cheveux et les sourcils sont normaux, les dents toujours très abîmées.

5. *L'aménorrhée persiste*; les seins sont flasques.

6. Depuis son dernier séjour, *le poids* est passé de 43 kilogs à 58 kilogs, si bien que la malade, en excellent état nutritionnel, avec son psychisme lent, évoque d'abord l'idée d'un myxœdème, d'autant plus qu'elle dit être frileuse; pas de constipation.

7. Le pouls est lent et faible; la T.A. maxima est à 9; la minima est imprenable. La température est inférieure à 37°.

2° Les examens de laboratoire.

1. Hématologiques.

G. R. : 2.890.000.

G. B. : 6.000.

Taux d'hémoglobine : 63 %.

Valeur globulaire : 1,05.

Polynucléaires neutrophiles.....	38	} 52
Polynucléaires éosinophiles.....	9	
Polynucléaires basophiles.....	5	
Lymphocytes	29	} 48
Grands lymphocytes.....	12	
Monocytes	5	
Mélanophocyte	2	

2. Endocriniens.

a) Le corps thyroïde :

M. B. : — 43 %.

Cholestérol : 5 grs.

b) Hyperglycémie : 1,03,

1,47,

1,18,

1,09.

c) Sphère génitale :

Prégnandiol : 0.

Glycuronides totaux : 0.

Phénols stéroïdes : 25 gammas (on est à la limite du taux de sensibilité de la méthode et le chiffre est peut-être inférieur).

F. S. H. : inférieur à 5 U. S.

d) Glandes surrénales :

THORN : — 66 %.

17 C. S. : 0,72.

11 Oxy. : 0,82.

La confrontation des données cliniques et de laboratoire montre :

— la prédominance du facteur anémique, avec légère monocytose, et éosinophilie, anachlorhydrie.

Les signes neurologiques ont disparu : les réflexes rotuliens et achilléens sont obtenus. Il ne semble pas y avoir de BABINSKI. Sensibilité profonde et superficielle normale.

— l'importance de l'élément thyroïdien avec :

un M. B. très bas à — 43 %,

un Cholestérol à 5 grs,

un E. C. G. avec microtracé et rythme lent, allongement de P. R.

— radio du thorax : cœur petit.

Le 7 octobre 1952, on commence un traitement à l'A. C. T. H., à raison de 50 mgrs par jour, en 2 piqûres.

Le 11 octobre 1952, on pratique un premier frottis vaginal qui est atrophique.

L'A. C. T. H. donne une amélioration subjective et objective nette et rapide : la malade se sent beaucoup mieux; ses forces sont meilleures, son psychisme est moins lent, elle se met à s'intéresser à ce qui l'entoure, lit le journal.

On refait des examens après 10-15 jours d'A. C. T. H. :

— G. R. : 3.200.000.

G. B. : 7.500.

Hémoglobine : 65 %.

V. G. : 1,02.

P. N.	50	}	58
E.	8		
L.	30	}	42
G. L.	8		
M.	4		

— Test de THORN à l'A. C. T. H. : — 46 %.

Test de THORN à l'Adrénaline : — 41 %.

Test de THORN au Salicylate : — 25 %.

— 17 C. S. : 2.4.

— 11 O. C. S. : 3.82.

— myélogramme, après 7 jours d'A. C. T. H. :

Myéloblastes	3
Promyélocyte neutro.....	9
Myélocyte neutro	21
Métamyélocyte neutro.....	22
Polynucléaire neutro.....	8
Promyélocyte éosino	3
Myélocyte éosino.....	1
Métamyélocyte éosino.....	2
Polynucléaire éosino.....	1
Erythroblaste baso.....	2
Erythroblaste polychromato...	11
Erythroblaste orthochromato..	10
G. R. nucléés :	
Lymphocytes	1
Monocytes	4
Plasmocytes	2
Cellules de TURCK.....	1

— le frottis vaginal en fin de thérapeutique à l'A. C. T. H. (550 mgrs) est toujours atrophique.

Dès l'arrêt de l'A. C. T. H., se manifeste une diminution rapide de l'amélioration acquise :

La T. A. montée à 11, redescend à 9.

Phénols stéroïdes : 25 gammas par jour.

Glycuronides totaux : 0,98 mgrs.

Prégnandiol : 0,33 mgrs.

Le 25 octobre 1952, on commence à donner des Gonadotrophines :

— sériques : 1 ampoule de 400 unités pendant 3 jours,

— chorioniques : 1 ampoule de 1.500 unités pendant 4 jours, auxquelles on associe 25 mgrs de Cortisone per os, par jour.

Les examens avant le départ, montrent :

G. R. : 3.000.000.

G. B. : 6.000.

Hémoglobine : 66 %.

P. N.	41	} 52
E.	11	
L.	40	} 48
G. L.	4	
M.	4	

Après trois jours de Gonadotrophine sérique, le frottis montrait une atrophie persistante, avec cependant une légère augmentation des éléments profonds et une amélioration de la flore.

Le frottis suivant a été très pauvre en éléments cellulaires.

Cholestérol : 4,5 grs.

Glycémie : 0,75.

E. C. G. : inchangé.

La malade sort avec un traitement comprenant Cortisone et Testostérone.

COMMENTAIRES

— En somme, femme de 46 ans, hospitalisée à plusieurs reprises de 1946 à 1951, pour un syndrome anémique :

— Anémie évoluant entre 2.000.000 et 3.000.000, de type plutôt hypochrome, avec troubles digestifs, petit syndrome neuro-anémique, hypochlorhydrie discrète. Echec du Fer et des Extraits de Foie, effet momentané des transfusions sanguines. Bilan digestif négatif.

Cependant, en 1951, on remarque pour la première fois de petits signes endocriniens : sénilité précoce, apilosité axillaire et pubienne. On s'aperçoit alors que la malade a eu, il y a 6 ans, un accouchement hémorragique suivi d'agalactie et d'aménorrhée, qu'elle a maigri et l'on pense à un syndrome de SHEEHAN évoluant peu à peu vers la cachexie hypophysaire de SIMMONDS. Tous les examens de laboratoire confirment la notion d'insuffisance hypophysaire. Il est donc logique d'attribuer cette anémie, apparemment primitive, à l'insuffisance hypophysaire. On note successivement :

— l'échec complet du traitement par le Fer, l'amélioration hématologique par les Extraits Thyroïdiens, l'amélioration purement subjective et transitoire par la greffe d'Hypophyse qui échoue complètement sur l'anémie.

— l'amélioration subjective et objective nette et rapide comprenant entre autres une amélioration de l'anémie sous l'effet de l'A. C. T. H.

— la stabilisation sous l'effet des Gonadotrophines puis de la Cortisone et de la Testostérone.

Tout l'intérêt de cette observation réside dans la forme longtemps presque uniquement anémique qu'elle a revêtue et la façon dont cette anémie a pu être suivie sous de multiples traitements endocriniens dont certains l'ont améliorée.

OBSERVATION N° 13 : de Mlle TARDY

(Cas n° 2 de la thèse de Mlle TARDY, Lyon 1953 :
Le syndrome de Sheehan.)

Mme C..., 41 ans.

Malade de 41 ans, dans les antécédents de laquelle on retrouve, à l'âge de 38 ans, un accouchement ayant nécessité une intervention d'urgence pour anémie obstétricale; deux infarctus pulmonaires dans la période des suites de couches. Agalactie. Aménorrhée secondaire. Accidents hypoglycémiques, deux mois après l'accouchement, brusquement aggravés par une injection d'Insuline. Apparition un peu plus tardive de troubles psychiques.

A l'examen, on note une asthénie très importante, de la frilosité et une dépilation ambosexuelle.

Les examens de laboratoire ont donné :

Glycémie : 0,75.

17 C. S. : 1,8, 0,9 et 2,2.

11 O. C. S. : 1,45 et 0,99.

F. S. H. : inférieur ou égal à 5 U.S.

Cholestérol : 3,5.

M. B. : — 50 %.

Reprenant cette observation plus en détail, voici ce que nous savons des antécédents de cette malade, de l'évolution et du traitement de sa maladie.

Il s'agissait d'une malade de 39 ans, ayant eu 3 grossesses.

Les deux premiers accouchements avaient été normaux; il faut cependant noter que le premier avait été hémorragique, mais la malade avait nourri ses deux premiers enfants.

Le troisième accouchement, en juillet 1950, s'était compliqué d'une hémorragie sévère due à un placenta praevia. Cette hémorragie avait été si importante qu'elle avait nécessité une intervention d'urgence pour anémie aiguë obstétricale ; une césarienne avait été pratiquée.

La période des suites de couches avait été troublée :

- par des épisodes infectieux avec phlébite pelvienne,
- par deux infarctus pulmonaires survenus respectivement 15 jours et 3 semaines après l'accouchement.

Des céphalées très violentes avaient coïncidé avec la période des 2 infarctus.

La malade n'eut ni retour de couches, ni montée laiteuse.

A partir de septembre 1950 commença une phase caractérisée par des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, des tendances syncopales, de l'asthénie et des troubles psychiques. Une injection d'Insuline aggrave brusquement la scène clinique, provoquant des convulsions et une syncope. Cinq glycémies pratiquées entre le 25 septembre et le 13 décembre montraient des taux de sucres sanguins oscillant entre 0,40 et 1 gramme.

Une hyperglycémie provoquée pratiquée à cette époque, permettait de constater une hypoglycémie réactionnelle précoce.

L'asthénie était intense et les troubles psychiques s'aggravèrent au point de nécessiter un séjour en maison de santé en décembre 1950. Là, la malade subit un électro-choc qui

l'améliora passagèrement, mais l'asthénie et l'anorexie persistaient. Malgré tout, lorsqu'elle en ressortit en avril 1951, son état général s'était amélioré, et la malade put mener une vie normale.

En septembre 1951, les troubles reprirent à type de vertiges et de somnolences : les glycémies basses et un état anémique discret firent instituer un traitement au Percortène.

A l'entrée dans le service, en janvier 1952, on note :

— *une asthénie considérable* : autant physique que psychique. Physiquement, la malade ne peut faire plus de 500 mètres à pas lents; elle éprouve des difficultés pour mastiquer et déglutir. La parole est lente, mais le psychisme est normal.

— *une aménorrhée* que l'on peut interrompre avec du Benzogynœstryl, aménorrhée sans bouffées de chaleur. Les seins sont normaux, pas d'atrophie vulvaire.

— *une apilosité axillaire, les poils pubiens étant rares*, et ayant mal repoussé après l'accouchement. Les cheveux qui sont tombés après l'accouchement ont repoussé, mais sont fins et cassants,

— *les sourcils* sont normaux; les dents ne sont pas très bonnes, la peau est fine, assez fraîche au toucher; on note la présence de quelques rides frontales. Le teint est blafard; les cicatrices ne sont pas pigmentées,

— *la malade est frileuse*,

— *la malade est hypothermique*, à 36°2. Sn pouls est lent à 60; sa T.A. est basse à 9/5,

— *son poids*, à l'entrée est de 57 kgs 200, son poids minimum ayant été de 40 kilogs.

Les examens pratiqués ont donné :

F. S. H. du 5-1-52 : inférieur à 5 U. S. (taux faible).

17 C. S. : 1,8 mgrs par 24 heures (taux normal : 8 à 9 mgrs).

11 O. C. S. : 1,45 mgrs par 24 heures (taux normal : 1,5).

M. B. : — 50 %.

Cholestérol : 3,5.

Hyperglycémie : 0,75,

1,02,

0,90,

0,80.

Numération et formule :

G. R. : 3.850.000.

G. B. : 7.000.

P. N.	54	}	61
E.	7		
L.	24	}	39
M. M.	12		
M.	3	}	

Calcémie : 108 mgrs (CHOVSTECK +).

E. C. G. : bas voltage, onde T aplatie, voire inversée.

Radiographies :

Selle turcique normale; pas de calcifications.

Petit cœur, rappelant le cœur des Addisonniens.

On décide de faire un traitement par l'A. C. T. H. qui est commencé le 10 janvier 1952, à raison de 50 mgrs par jour en 2 injections : la tolérance en est mauvaise. Environ une heure après la piqûre, la malade présente un petit malaise avec agitation et mouvements convulsifs, notamment au niveau des lèvres; pensant à un accident hypoglycémique, on fait pratiquer deux glycémies qui reviennent au taux de 0,70 et 1,05. Il ne s'agit donc pas d'hypoglycémie. La T. A. est normale au moment de la crise. Un examen du F. O. pratiqué 2 heures après la crise ne montre pas de spasme, mais une tension de l'artère centrale de la rétine très basse.

On continue cependant l'A. C. T. H., mais chaque injection est suivie une heure après, de l'apparition d'une céphalée très violente, en arrière de la tête, puis en avant, céphalée peu nette au début du traitement où la malade se plaignait plutôt de malaise général et de somnolence. Il s'y associe des contractures, prédominant à la face dans la région péri-buccale, et donnant un peu l'aspect d'une bouche de poisson.

Hormis ces inconvénients thérapeutiques, l'état général est amélioré au bout de 600 mgrs.

On demande alors des examens pour vérifier l'efficacité du traitement :

M. B. : — 15 %.

17 C. S. : 0,9 mgrs par jour.

11 O. C. S. : 0,99.

Le 24 janvier 1952, l'injection d'A. C. T. H. est suivie d'une céphalée très violente, en casque, suivie d'un épisode de délire conscient avec hallucinations visuelles, et angoisse. On arrête.

l'A. C. T. H., et on décide de passer à la *Thyréostimuline*, à raison de 100 unités par jour, le 26 janvier 1952.

On note la persistance des malaises, d'horaire imprécis, auxquels sont venus s'ajouter des accès vertigineux, le matin, et deux crises à localisation cervicale antérieure avec tirage. En même temps, la malade a ressenti une douleur précordiale, irradiée au coude gauche à type de constriction, accompagnée d'angoisse.

On se pose la question de savoir si les troubles présentés par la malade ne sont pas d'origine vasculaire ou neuro-végétative. On décide de continuer la *Thyréostimuline* et de commencer une imprégnation œstrogénique à l'*Ethinyl-œstradiol*, aux doses d'un comprimé à 0,05 par jour pendant 3 jours; on y joint des transfusions et une thérapeutique antianémique, vu la pâleur de la malade, et malgré les chiffres normaux de la numération.

Début février, réapparition des troubles psychiques, à type de bouffées délirantes; on fait passer la malade dans le service du Docteur Paul GIRARD, qui la renvoie améliorée au bout de 15 jours. De nouveaux examens furent pratiqués dans le service du Docteur P. GIRARD :

— Numération :

G. R. : 3.900.000.

G. B. : 6.500.

— Formule : 50 % d'éléments mononucléés.

— Myélogramme :

Myéloblaste	2	}	41
Promyélocyte	4		
Myélocyte	9		
Métamyélocyte	8		
Polynucléaire	18	}	4
Myélocyte éosino.....	2		
Polynucléaire éosino	2		
Erythroblaste baso.....	4		
Erythroblaste polychromato.....	12	}	24
Erythroblaste orthochromato.....	8		
Lymphocyte	21		
Mononucléaire	8		
Polynucléaire	4		

La malade revient dans le service le 19 février 1952, dans un état excellent. *On reprend l'A. C. T. H., qui est bien supporté.* On essaie d'avoir une menstruation, en donnant un comprimé d'Ethinyl-œstradiol à 0,02, pendant 9 jours, suivis de 3 Synergon; pas de résultat.

Le 28 février 1952, on note une nette amélioration clinique, mais une anémie à :

G. R. : 1.900.000.

G. B. : 3.600.

V. G. : 1,38

On continue le traitement antianémique : transfusions, vitamine B.2, B.12 et P.P. associées à l'A. C. T. H. dont on fait 450 mgrs et que l'on arrête le 7 mars 1952.

Du 7 mars au 17 mars, on donne Thyréostimuline + Thyroxine à raison de 1/4 de mgr. par jour; cette dernière doit être interrompue car elle est très mal tolérée.

Après un traitement comprenant :

650 mgrs d'A. C. T. H., du 10 au 24 janvier,

450 mgrs d'A. C. T. H., du 19 février au 1^{er} mars,

1.200 unités de Thyréostimuline,

on note la deuxième quinzaine de mars :

M. B. : — 15 %.

Cholestérol : 3,10.

THORN : — 40 %.

Le 17 mars, on reprend l'A. C. T. H. que l'on arrête car la malade présente un épisode fébrile avec céphalées et troubles nerveux.

Début avril, on note une nette reprise de la force musculaire et l'on décide de créer un cycle artificiel, de reprendre l'A. C. T. H., dont elle reçoit 1.050 mgrs.

A partir du 13 avril, on y associe de nouveau, un traitement antianémique :

G. R. : 3.620.000.

G. B. : 6.200.

Formule : 52 % de Polynucléaires.

Examens du 17 avril 1952 :

Hyperglycémie : 0,71,
0,77,
0,56,
0,68,
0,57.

17 C. S. : 1,8.

F. S. H. : inférieur ou égal à 5 U. S.

G. R. : 3.350.000.

G. B. : 7.500, dont 60 % de Polynucléaires et 28 % de Lymphocytes.

Le 1^{er} mai, après une dose totale de 2.725 mgrs d'A. C. T. H., l'état général est excellent, la malade ayant repris son poids d'entrée à l'hôpital et circulant dans les salles. La force musculaire est bonne; les accidents à l'A. C. T. H. se sont atténués. Du point de vue génital, on n'a pu créer un cycle par l'association d'Estrogènes et de Synergon. Cependant, au deuxième essai, les pertes blanches sont devenues plus abondantes et légèrement rosées.

Mais les examens de laboratoire ne suivent pas cette amélioration clinique.

Le 6 mai, l'on essaie d'obtenir un cycle en donnant des Gonadotrophines sériques et chorioniques, auxquelles on ajoute 2 Synergon : pas de menstruation.

Fin mai : G. R. : 4.900.000.

On reprend l'A. C. T. H. fin mai (500 mgrs) en y associant de l'Acéto-stérandryl tous les 5 jours. On arrête l'A. C. T. H. début de juin où l'on retente les Gonadotrophines sériques : 400.000 unités par jour pendant 6 jours, chorioniques : 100.000 unités par jour pendant 6 jours.

Lors de son départ, la malade marche, monte et descend les escaliers; son appétit est bon, les troubles nerveux sont en diminution; elle pèse 61 kgs 800 au lieu de 52 kilogs en février.

Examens avant la sortie : T. A. : 11,6, cœur normal, bon état général, la malade n'est plus anémique (4.900.000 G. R.), les seins sont inchangés, les poils axillaires ont en partie repoussé (A. 2), extension des poils pubiens vers les cuisses, pas de vergetures. 17 C. S. : 2,2.

La malade part avec un traitement comprenant :

Androstérone : 50 mgrs tous les 15 jours;

Ethinyl-œstradiol : 0,01; 15 jours par mois, suivi de 3 Diménoral.

Nous avons appris que la malade était morte début juillet. Nous ne possédons pas de renseignements sur la cause de ce décès.

COMMENTAIRES

Il s'agit d'une malade de 41 ans qui a développé, à la suite d'un accouchement hémorragique survenu 2 ans auparavant, un syndrome typique de SHEEHAN avec asthénie, aménorrhée, troubles du caractère, hypoglycémie et hypersensibilité à l'insuline, et tous les tests biologiques caractéristiques de l'insuffisance hypophysaire. On relève à plusieurs reprises chez elle une anémie évoluant entre 3.000.000 et 4.000.000 avec neutropénie, résistant au Fer et aux Extraits de Foie. A un moment donné, l'aggravation de cette anémie oblige à recourir à des transfusions sanguines. Plus tard, il semble que cette anémie se soit trouvée très améliorée à la suite d'un traitement prolongé par l'A. C. T. H. (au début mal supporté), traitement auquel on associa, à certaines époques, de la Thyréostimuline hypophysaire et des Gonadotrophines sériques et chorioniques.

La mort est malheureusement survenue quelques mois après cette période d'amélioration, sans que l'on ait eu assez de détails sur elle, ni aucune vérification anatomique. L'absence de dosage d'Hémoglobine, de mesure du Volume moyen et de courbe de PRICE JONES empêche malheureusement de préciser les caractères de cette anémie dans cette observation fort détaillée sur d'autres points.

CONCLUSIONS SUR L'ANEMIE DANS LA MALADIE DE SIMMONDS POST-PUERPERALE

Grâce à ces 45 observations (voir tableau II), dont 11 seulement sont assez détaillées pour nous autoriser à des descriptions cliniques, nous pouvons dégager les traits de l'association de l'insuffisance hypophysaire et de l'anémie dans la maladie de SIMMONDS post-puerpérale.

I. — L'insuffisance hypophysaire

1° LES CRITÈRES CLINIQUES

On retrouve dans les 11 observations détaillées, tous les traits caractéristiques de la maladie de SIMMONDS-SHEEHAN.

L'histoire clinique se déroule en plusieurs phases :

a) Le début est typique : il s'agit de femmes dans le passé desquelles on relève, de 2 ans à 20 ans auparavant, un accouchement qui, dans 6 cas sur 11, a été fortement hémorragique (on ne possède pas de renseignements sur les 5 autres cas). L'accouchement a été suivi dans 7 cas d'agalactie et dans 10 cas d'aménorrhée définitive ;

b) Une phase de latence de plusieurs années a pu succéder à cet accouchement. La durée de cette phase est difficile à apprécier. Si l'on en fixe le terme au moment où des signes cliniques, autres que l'aménorrhée, sont pris en considération, on la voit s'étendre, dans nos observations de 1 à 10 ans ;

c) A la période d'état, on voit très progressivement, se manifester une insuffisance hypophysaire.

— *les troubles génitaux* sont les plus précoces et les plus constants : l'aménorrhée persiste, et s'accompagne de perte de la libido. Les récepteurs sexuels s'atrophient : l'utérus et le vagin se rétractent peu à peu ; la vulve est lisse et son orifice rétréci. Les seins sont flasques et flétris, sans glande nettement palpable ;

— *les troubles de la peau et des phanères* sont nets : la peau s'amincit, perd sa pigmentation, devient lisse et froide, se plisse, se couvre de placards de livedo et donne à la malade un aspect de sénilité précoce. Les dents tombent ; les ongles se strient et se cassent. Mais surtout, les

aisselles et le pubis sont glabres. Cette apilosité s'installe progressivement sitôt après les suites de couches. Enfin, les cheveux sont plutôt fins et blanchissent vite, et les sourcils sont rares;

— *l'état général* est atteint : l'asthénie est le premier signe, accompagnée d'apathie, de répugnance à tout effort, la voix est monocorde, la malade devient frieuse, hypothermique. L'amaigrissement est plus tardif : il n'existe pas dans toutes les observations. Il y a, assez souvent, des troubles digestifs : anorexie, pesanteurs post-prandiales, vomissements et diarrhée. C'est à ce stade que se manifeste en général l'anémie;

d) A la phase terminale, s'installe la cachexie hypophysaire de SIMMONDS et la mort (dans 8 observations sur 11 au moment de leur publication), lorsqu'elle survient à ce stade, paraît due soit à une affection intercurrente (pneumonie, tuberculose pulmonaire), soit à un coma hypoglycémique accompagné ou non de convulsions.

2° LES CRITÈRES BIOLOGIQUES

Ils ont été consignés dans plusieurs observations, et sont d'autant plus complets que les observations sont plus récentes.

— la Folliculo-stimuline hypophysaire a toujours été trouvée dans les urines, inférieure à 5 unités-souris (4 observations sur 11);

— les 17 Cétostéroïdes urinaires s'effondrent à des taux de l'ordre du milligramme (de 0,2 mgr à 1,2 mgr, sur 5 observations);

— le métabolisme de base est diminué de façon plus ou moins importante (de 10 à 50 %, sur 6 observations);

— une hypoglycémie est toujours retrouvée de l'ordre

dre de 0,65 à 0,90. Une diminution de l'hyperglycémie provoquée et une augmentation de la sensibilité à l'insuline a été notée dans certaines observations.

3° LES CRITÈRES ANATOMIQUES

Dans les cas mortels, l'autopsie a toujours permis de trouver une atrophie de l'hypophyse, avec disparition du tissu glandulaire du lobe antérieur et sclérose secondaire, alors que les radiographies de la selle turcique étaient toujours apparues comme normales.

II. — L'anémie

L'anémie mérite d'être étudiée successivement dans ses modalités hématologiques, dans ses formes cliniques et dans ses réponses à diverses thérapeutiques.

1° CARACTÈRES HÉMATOLOGIQUES

45 observations, dont 2 lyonnaises nous permettent de nous faire une idée de l'anémie de l'insuffisance hypophysaire.

Le nombre des globules rouges est supérieur à 4.000.000 dans 6 observations, compris entre 3.000.000 et 4.000.000 dans 30 observations, inférieur à 3.000.000 seulement dans 9 observations. C'est dire que l'anémie est le plus souvent modérée.

Le volume globulaire moyen a été noté dans 16 observations, et trouvé 8 fois normal et 8 fois augmenté, la macrocytose pouvant atteindre $114 \mu^3$.

Le taux d'hémoglobine noté dans 44 observations, est supérieur à 75 % dans 4 cas, compris entre 50 % et 75 % dans 36 cas, et inférieur à 50 % dans 4 cas seulement.

La valeur globulaire est le plus souvent normale (entre 0,90 et 1,10 dans 21 cas sur 43), mais elle est presque aussi souvent abaissée (inférieure à 0,90 dans 16 cas), alors qu'elle est rarement élevée (supérieure à 1,10 dans 6 cas). Donc ;

— anémie normochrome : 21 cas ;

— anémie hypochrome : 16 cas ;

— anémie hyperchrome : 6 cas.

La courbe de PRICE JONES pratiquée dans une seule observation (GUINET, FAVRE-GILLY, P. GIRARD), n'a montré qu'une anisocytose modérée avec 2 clochers à 7 μ et 8 μ .

Les tests d'hémolyse pratiqués dans la même observation, se sont montrés normaux. Les réticulocytes ne dépassent jamais 1 %.

Les myélogrammes pratiqués dans 2 observations se sont montrés pratiquement normaux, avec une tendance érythroblastique. Pas de mégaloblaste.

On ne relève pas de leucopénie importante, ni d'anomalie de la formule leucocytaire dans la plupart des observations : seule, celle exceptionnelle de BLOOM et BRYSON avec sa neutropénie et sa thrombocytopénie.

Dans les 16 cas où le chimisme gastrique a été pratiqué, il a montré 13 fois une achlorhydrie complète et 3 fois une hypochlorhydrie.

Dans les 11 observations assez détaillées, on ne trouve qu'une fois signalée une glossite peu marquée (NAISS et FOSS) et 3 fois seulement un syndrome neuro-anémique (NAISS et FOSS, DAUGHADAY et coll., GUINET et coll.).

TABLEAU II

N°	Année	Auteur	Age	G. R.	H. G. L.	V. G.	V. M.	Acide gastrique
1	1914	Simmonds	45		50 %			
2	1917	Veil	38	3.300.000	65 %	1		
3	1918	Simmonds	48	3.100.000	44 %	0,71		
4	1921	Reye	58	3.900.000	65 %	0,83		
5	1923	Jakob	51	4.000.000	65 %	0,81		
6	1926	Reye	35	4.400.000	68 %	0,75		
7	1927	Reich	67	4.100.600	56 %	0,68		
8	1929	Richter	62	3.900.000	65 %	0,83		
9	1930	Reich	65	3.700.000	62 %	0,84		
10	1931	Farquharson	40	3.000.000	50 %	0,83		
11	1932	Gallavan	51	3.500.000	83 %	1,18		
12	1933	Hoet	31	3.800.000	66 00	0,87		
13	1933	Silver	53	2.600.000	47 %	0,90		
14	1935	Ran	56	3.700.000	70 %	0,94		Achlchlorhydrie
15	1936	Rose	44	3.100.000	62 %	1		
16	1937	Gallavan	51	2.700.000	63 %	1,16		
17	1937	Snapper	43	3.230.000	82 %	1,27	100	Hypochlorhydrie
18	1937	Werner	50	3.000.000	65 %	1,08		
19	1938	Meyler	53	3.200.000	60 %	0,94		
20	1938	Escamilla	52	3.700.000	70 %	0,94		

21	1947	<i>Naiss et Foss</i>	57	3,200,000	48 %	0,75	92	Achlorhydrie
22	1948	<i>Bloom et Bryson</i>	45	1,130,000	21 %	0,95	106	
23	1948	<i>Daughaday</i>	38	2,800,000	61 %	1,09		
24		—	21	3,600,000	68 %	0,94	90	
25		—	61	3,100,000	54 %	0,87	92	Achlorhydrie
26		—	42	3,450,000	71 %	1,03	87	
27	1949	<i>Moreau-Bouvier</i>	31	3,600,000				
28	1949	<i>Sheehan-Summers</i>	33	3,600,000	80 %	1,10		Hypochlorhydrie
29		—	34	2,800,000	58 %	1		
30		—	52	3,200,000	57 %	0,90		Achlorhydrie
31		—	37	3,200,000	72 %	1,12		
32		—	43	3,800,000	86 %	1,13		
33		—	38	3,700,000	74 %	1		
34		—	49	2,800,000	62 %	1,10		
35	1952	<i>Summers</i>		4,100,000	74 %	0,90	102	Achlorhydrie
36		—		3,200,000	60 %	0,95	104	
37		—		3,300,000	60 %	0,99	109	
38		—		3,500,000	58 %	0,82	110	
39		—		3,000,000	53 %	0,88	94	
40		—		3,500,000	72 %	1,02	114	
41		—		3,800,000	57 %	0,75	92	
42		—		4,100,000	73 %	0,86	90	
43		—		4,200,000	75 %	0,89	88	
44	1952	<i>Guinet et Girard P.</i>	46	2,720,000	58 %	1,05	81	Hypochlorhydrie
45	1953	<i>Guinet</i>	41	1,900,000	52 %	1,38		

2° FORMES CLINIQUES

Cliniquement, l'anémie peut apparaître à des stades différents de l'affection endocrinienne :

Parfois c'est une anémie tardive, remarquée seulement au stade de cachexie de SIMMONDS, tel est le cas de SILVER. A un degré extrême, l'anémie n'est même diagnostiquée qu'au stade de coma terminal (BLOOM et BRYSON). L'endocrinopathie passe alors au premier plan et l'anémie risque d'être méconnue.

Dans quelques cas, l'affection se présente sous la forme de myxœdème hypophysaire et l'anémie découverte est d'abord attribuée à une hypothyroïdie simple jusqu'au jour où un interrogatoire repris découvre l'accouchement hémorragique initial, l'agalactie, l'aménorrhée et tous les signes cliniques et biologiques de l'insuffisance hypophysaire (les 2 cas de DAUGHADAY, les 3 cas de SHEEHAN et SUMMERS).

D'autres fois, l'anémie, plus précoce, est au premier plan de la scène clinique et les signes endocriniens risquent de passer inaperçus, pour peu que l'on rapporte à l'anémie les manifestations cutanées, l'asthénie et la bradypsychie. C'est souvent un interrogatoire ou un examen plus tardifs qui permettent de rattacher à une insuffisance hypophysaire, une anémie jusqu'ici considérée comme essentielle et pour laquelle, en raison d'une achylie gastrique et parfois même d'un syndrome neuro-anémique, on avait tour à tour discuté une anémie de BIERMER et une anémie de HAYEM KNUD FABER. Tel est le cas dans les observations de SNAPPER et ses collaborateurs, de NAISS et FOSS, de GUINET, FAVRE-GILLY et Paul GIRARD. Ce sont ces observations auxquelles convient l'expression de forme anémique de maladie de SHEEHAN.

3° TRAITEMENTS

Si l'on ne retient que les 11 observations détaillées et suivies, on est obligé d'éliminer celle de SILVER et celle de BLOOM et BRYSON où la malade meurt en quelques jours sans avoir eu le temps d'éprouver les effets d'un traitement.

Dans les 9 autres cas, les auteurs sont unanimes à constater l'échec des Extraits de Foie et de la Vitamine B 12. L'opinion sur le traitement martial est moins univoque. SHEEHAN et SUMMERS ont pu, dans une de leurs observations, faire remonter les globules rouges de 2.800.000 à 4.100.000 en quelques semaines uniquement par du Fer. Dans une autre observation, une correction de l'anémie survient à une période où la malade recevait à la fois du Fer et des Extraits Thyroïdiens, si bien que l'on ne peut pas conclure. A l'opposé SNAPPER, NAISS, DAUGHADAY se sont heurtés à l'inefficacité du Fer. FAVRE-GILLY dans le cas suivi avec GUINET et GIRARD, a pu constater qu'un traitement martial per os avait eu pour effet de corriger partiellement l'anémie (hématocrite ayant passé de 22 % à 31 %), mais non complètement (hématocrite resté aux alentours de 30 %).

Diverses thérapeutiques endocriniennes ont été éprouvées.

Les Extraits Thyroïdiens ont été voués à l'échec en plusieurs cas (SNAPPER, NAISS, DAUGHADAY, SHEEHAN); lorsqu'ils ont paru efficaces (SHEEHAN, DAUGHADAY), c'est en association avec de la Désoxycorticostérone ou de la Testostérone, si bien qu'on ne peut rien conclure. Dans le cas de GUINET, FAVRE-GILLY et P. GIRARD, nous n'avons constaté qu'une légère élévation du taux de l'hémoglobine au cours d'un traitement thyroïdien.

La Testostérone a été utilisée en plusieurs cas; elle a pu complètement corriger l'anémie dans l'observation

de NAISS et FOSS, elle a contribué à l'améliorer dans certaines observations de DAUGHADAY, mais en association de la D. O. C. A. Dans d'autres observations, de DAUGHADAY, elle a plutôt échoué.

Les hormones surrénaliennes ont été également utilisées : des implantations de Désoxycorticostérone paraissent avoir joué un rôle antianémique dans une des observations de DAUGHADAY et n'a eu aucun effet sur l'anémie, il en est de même de la Gonadotrophine. L'A. C. T. H. utilisée dans les 2 observations de GUINET a provoqué une remarquable amélioration subjective, mais ne paraît pas avoir corrigé l'anémie.

Enfin, la greffe d'hypophyse, à laquelle ont recouru GUINET, FAVRE-GILLY et P.-GIRARD, a été vouée à l'échec.

Ainsi la plupart des thérapeutiques endocriniennes; isolées, paraissent décevantes. Il semble qu'on ne puisse espérer un effet antianémique que de l'association des hormones thyroïdienne, surrénalienne et testiculaire, ou de leurs hormones de commande d'origine hypophysaire. Il semble aussi que l'association de Fer à ces thérapeutiques endocriniennes soit préférable, alors que le Fer seul n'est doué, le plus souvent, que d'un effet anti-anémique insuffisant.

Il convient de remarquer, pour terminer, que même laissée sans traitement, l'anémie de la maladie de SIMMONDS a tendance à se stabiliser et ne paraît pas s'aggraver rapidement.

CHAPITRE IV

L'ANEMIE DANS LES CAS D'HYPOPITUITARISME APPARENT, SANS PREUVE ANATOMIQUE ET SANS ETIOLOGIE PRECISE

L'anémie a également été rencontrée dans un certain nombre d'observations d'hypopituitarisme, dont l'étiologie n'était ni tumorale, ni puerpérale, mais dont les symptômes étaient assez évocateurs d'insuffisance antehypophysaire. Dans aucun de ces cas, il n'a été donné de preuves anatomiques; tout au plus, l'étiologie hypophysaire pouvait-elle, le plus souvent, être suspectée sur des critères biologiques.

En 1935, l'Allemand MULLER rapportait l'histoire d'une malade de 18 ans, n'ayant jamais été réglée, et présentant une maigreur, qui fit porter le diagnostic de cachexie de SIMMONDS. Une anémie sévère à 1.200.000 globules rouges avec 25 % d'hémoglobine était notée. La malade devait décéder bientôt, avant que tout traitement ne soit entrepris.

Nous citons seulement ce cas (*cf.* tableau III); il n'est d'aucun intérêt de le décrire entièrement, car en premier lieu, les examens hématologiques sont loin d'être complets, et d'autre part le diagnostic de cachexie de SIMMONDS semble avoir été porté bien rapidement, uniquement sur l'aménorrhée, l'asthénie et la maigreur. On ne trouve aucun critère biologique et aucune vérification anatomique, bien que la malade mourût. Les symptômes

peuvent aussi bien évoquer une anorexie mentale, qu'un syndrome hypopituitaire.

En 1937, SNAPPER, GROEN, HUNTER et WITTS, dans un article comportant un cas de nécrose post-partum de l'hypophyse et deux cas d'hypopituitarisme de cause tumorale, tous avec anémie, rapportent en outre les observations de trois malades porteurs d'un syndrome d'insuffisance antehypophysaire probable, et chez lesquels une anémie sévère a été constatée. Les deux premiers ont présenté un syndrome d'involution morphologique et génitale, qui paraît avoir été acquis; le troisième représentait sensiblement les mêmes symptômes, mais ceux-ci semblent avoir toujours existé, et provenir d'un état constitutionnel.

En 1942, WITTS, l'un des auteurs précédents, décrit à son tour, conjointement à une observation de cranio-pharyngiome, le cas d'une femme ayant présenté des signes d'insuffisance hypophysaire, qui paraissent également être constitutionnels et chez laquelle un syndrome anémique sévère s'est développé.

Puis, en 1947, WATKINSON, MC MENEMEY et EVANS rapportent deux observations d'hypopituitarisme avec anémie : l'une, d'un homme de 20 ans, qui a présenté un retard de développement somatique et génital, s'accompagnant d'une anémie hyperchrome, hépatosensible, l'autre, d'un homme de 52 ans, chez lequel des symptômes de régression sexuelle, et d'anémie hypochrome, ont été observés.

Toutes ces observations sont décrites, de façon assez détaillée, avec des examens hématologiques complets. Nous les rapportons plus loin, entièrement. (Observations n° 14, n° 15, n° 16.)

En 1948, DAUGHADAY, WILLIAMS et DALAND, au cours d'un important article sur les effets des glandes endocrines sur le sang, rapportent, sans les décrire, 5 cas per-

sonnels d'hypopituitarisme, par fibrose de l'hypophyse, d'étiologie inconnue, avec anémie allant de 2.900.000 à 3.900.000 globules rouges. Quoique ces malades aient été suivis au point de vue thérapeutique et hématologique, nous ne ferons que les citer (*cf.* tableau III).

SHEEHAN et SUMMERS, en 1949, dans un rapport consacré aux syndromes d'hypopituitarisme, décrivent, parmi d'autres d'étiologie certaine, le cas d'une femme de 77 ans, chez laquelle ont été observés une anémie sévère et des signes d'insuffisance hypophysaire, due à une sclérose de l'hypophyse. Bien que ce cas ait été vérifié anatomiquement, nous ne pouvons le décrire entièrement, faute de renseignements hématologiques complets (*cf.* tableau III).

Grâce à l'obligeance du Professeur CROIZAT, il nous a été possible de suivre personnellement, dans son service, un malade qui a présenté, à la suite d'un syndrome hémorragique d'étiologie non précisée, des signes d'insuffisance hypophysaire avec involution sexuelle, chute des poils, achromie cutanée et asthénie, et chez lequel a été constatée une sévère anémie à 2.720.000 globules rouges, avec hypochromie et microcytose. Nous rapportons plus loin l'observation complète et détaillée de ce malade. (Observation n° 17.)

Enfin, nous décrirons également l'observation d'un malade, vu au cabinet de M. FAVRE-GILLY, et qui a présenté un petit retard de développement morphologique et génital, avec anémie légère, hypochrome et un peu microcytaire.

Nous ne pouvons rapporter toutes ces observations, sans les dissocier, car il apparaît, à leur lecture, que le degré d'hypopituitarisme est très variable. Trois groupes semblent se détacher :

— au maximum, l'équivalent chez l'homme, du syndrome de SHEEHAN;

— un groupe intermédiaire, constitué par des syndromes d'hypopituitarisme, qui paraissent être constitutionnels;

— un dernier groupe, représentant des cas d'infantilisme chez des jeunes sujets.

I. — Equivalents chez l'homme du syndrome de Sheehan

Deux observations de SNAPPER, GROEN, HUNTER et WITTS semblent assez bien réaliser ce tableau.

Il s'agit de deux malades, hommes, qui ont été bien portants pendant la plus grande partie de leur vie, et qui, pour une cause indéterminée, ont présenté un syndrome endocrinien, avec asthénie, chute des poils, atrophie cutanée, régression sexuelle, perte de la libido, syndrome qui fait penser à ce que l'on voit dans le syndrome de SHEEHAN. Mais on ne trouve aucun critère anatomique, aucune notion étiologique, aucun signe biologique précis. Dans le premier cas (observation n° 14), une anémie hyperchrome et macrocytaire, de type biermérien, a été observée; dans le second (observation n° 15), il s'est agi d'une anémie hypochrome.

Une observation de WATKINSON, MC MENEMEY et EVANS a présenté les mêmes caractéristiques. Mais l'anémie a eu pour particularité, de régresser au traitement à la Testostérone, ce qui vient prouver son origine endocrinienne, sinon hypophysaire (observation n° 16).

Enfin, le malade que nous avons pu observer dans le service du Professeur CROIZAT, présente également tous les signes que l'on a l'habitude de rencontrer dans le syndrome de SHEEHAN, Mais nous avons, dans ce cas, de

nombreux critères biologiques, qui viennent étayer l'hypothèse de l'insuffisance antehypophysaire. De plus, les essais thérapeutiques et leurs résultats sur le syndrome anémique, confirment ce diagnostic (observation n° 17).

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 14 : (Cas N° 1 de SNAPPER, GROEN, HUNTER et WITTS, — *Quart. J. Med.* 195-30-1937.)

Homme de 52 ans, examiné à Amsterdam en février 1929. Marié, il a eu 2 filles et 4 fils.

Depuis 6 ans seulement, sans que l'on relève aucune cause évidente, il présente une fatigabilité anormale, une peau sèche, des ongles friables, il perd ses poils pubiens et axillaires, ses cheveux au point d'être presque complètement chauve, ses poils du visage au point de ne plus se raser que de loin en loin.

L'examen clinique est par ailleurs négatif; il n'y a pas de glossite.

La radiographie de la selle turcique est normale.

Revu en juin 1930 avec des palpitations, de la dyspnée d'effort, on lui trouve un peu d'anémie hypochrome : 4.200.000 G.R. et 60 % d'Hgl.

Malgré 5 semaines de traitement par des Extraits de lobe antérieur d'hypophyse, il se développe une anémie hyperchrome sévère :

1.290.000 G.R. avec 30 % d'Hgl et 2.900 Leucocytes.

Achylie au chimisme gastrique. La radiographie gastrique est normale. On pense à une anémie de BIERMER : effectivement, l'anémie répond admirablement bien aux Extraits de Foie et en 5 semaines le nombre des globules rouges remonte à 5.000.000 avec 77 % d'hémoglobine et réticulocytose sanguine.

En juillet 1933, le malade qui n'a plus suivi de traitement antianémique est en pleine rechute de son anémie : avec glossite de HUNTER, signes ataxiques aux membres inférieurs, 3.750.000 G.R.; 90 % d'Hémoglobine. Volume moyen $125 \mu^3$ — en somme anémie macrocytaire et hyperchrome, avec glossite, achylie gastrique et syndrome neuro-anémique de type BIER-

MER. Traitement aux Extraits de muqueuse gastrique, nouvelle amélioration de l'anémie : 4.090.000 G.R. avec 94 % d'Hémoglobine et 8.400 G.B. Alopécie inchangée.

RÉSUMÉ

En résumé, chez un homme de 52 ans qui s'était bien porté jusque-là et avait eu une morphologie et un comportement sexuel d'homme adulte normal, apparition simultanée depuis 5 ou 6 ans :

- d'un syndrome d'involution morphologique et génitale : perte des poils et des cheveux, atrophie de la peau, perte de la libido, etc...
- d'un syndrome anémique, d'abord hypochrome, puis macrocytaire et hyperchrome, de type BIERMER avec achylie, glossite et syndrome neuro-anémique.

L'échec des Extraits hypophysaires, le succès des Extraits de foie et de muqueuse gastrique sont les éléments frappants de cette observation.

Malheureusement, ce cas est difficile à étiqueter du point de vue endocrinologique : l'apilosité et le syndrome d'atrophie génitale de la cinquantaine feraient penser, par analogie avec ce qu'on voit dans le syndrome de SHEEHAN, à une insuffisance du lobe antérieur de l'hypophyse. Mais cette observation n'apporte ni critère anatomique, ni aucune notion étiologique, ni signes biologiques précis, ni critères thérapeutiques de l'insuffisance hypophysaire. Par ailleurs, elle se présente à tel point comme une maladie de BIERMER qu'on peut se demander si, plutôt qu'anémie d'origine hypophysaire, on ne devrait pas l'étiqueter plus prudemment anémie biermérienne avec note endocrinienne.

OBSERVATION N° 15 : (Cas n° 6 de SNAPPER, GROEN, HUNTER et WITTS. *Quart. J. Med.* 195-30-1937.)

Homme de 40 ans, vue en mai 1935. Traité depuis un an aux Extraits de Foie, pour anémie.

Pâleur remontant à 5 ou 6 ans, s'accompagnant actuellement de dyspnée et d'algies d'effort. En plus, le malade est somnolent, a perdu sa libido, présente une alopécie complète : perte des

cheveux, des poils du visage (ne se rase même plus une fois par mois), des poils de l'aisselle et du pubis. La verge est apparemment normale, mais il n'y a plus d'érection; les testicules sont de volume normal.

Il n'y a pas de myxoœdème. La T. A. est à 13/8. Le métabolisme de base est diminué de 29 %. Le B. W. est négatif.

On trouve une anémie à 2.800.000 G. R. avec 30 % d'Hémoglobine, et une Valeur globulaire à 0,53. Il y a 5.100 G. B. Pas de signes d'hémolyse. Achlorhydrie totale au chimisme gastrique.

Un traitement par le Fer est opposé à cette anémie hypochrome. Après 3 mois de traitement : 4.960.000 G. R. avec 87 % d'Hémoglobine. Comme le métabolisme de base reste diminué (abaissement de 30 %), on recourt alors à l'Hormone thyroïdienne : 6.000 unités en 6 jours. Le M. B. remonte.

Un an plus tard, en 1936, le malade toujours achlorhydrique, n'est plus anémique : 4.170.000 G. R. et 80 % d'Hémoglobine.

RÉSUMÉ

Il s'agit également d'un syndrome d'involution sexuelle, évoluant depuis 5 ou 6 ans, chez un homme de 40 ans, présentant tous les signes d'une anémie hypochrome avec achylie gastrique, sans que l'on puisse relever une cause commune à ces 2 syndromes.

L'insuffisance hypophysaire est évoquée, en raison de certaines analogies avec le syndrome de SHEEHAN, mais les auteurs n'en apportent ni preuve anatomique, ni preuve biologique. Seuls l'Hormone thyroïdienne et un heureux effet sur le métabolisme de base constituaient un fort argument d'insuffisance du lobe antérieur de l'hypophyse.

L'anémie hypochrome ayant été remarquablement améliorée par le Fer, il est difficile d'en faire la conséquence des troubles endocriniens. Tout au plus, peut-on noter l'amélioration.

OBSERVATION N° 16 : (Cas N° 2 de WATKINSON, Mc. MENEMEY et EVANS. — *Lancet* : 631-252-1947 : *Hypopituitarism and anæmia treated with Testostérone*.)

Homme de 52 ans, admis à l'hôpital en février 1944, pour asthénie. Il déclare avoir été réformé à la dernière guerre,

il y a 2 ans, pour anémie. Marié en 1931, à l'âge de 39 ans, il a d'abord eu un comportement sexuel normal, puis a remarqué à plusieurs reprises de l'impuissance. Depuis 10 ans, il n'y a plus de libido. A cette époque, il fut traité pour anémie, par du Fer, des Extraits de foie et des Extraits thyroïdiens, mais le taux d'hémoglobine ne dépasse jamais 70 %. Depuis 5 ans, il ne se rase que tous les 3 jours, puis il note la disparition progressive de ses cheveux et de ses poils.

A l'examen, pas de glossite, pas de dysphagie, pas de signes neurologiques. La voix a un caractère féminin, la peau est mince et pâle. Il n'y a pas de poils axillaires, et la pilosité pubienne est de type féminin. Pas de gynécomastie. La répartition de la graisse est de type féminin. La verge est normale, mais pas d'érections; les testicules sont très atrophiques, de la taille d'un pois. La langue est rugueuse. Le corps thyroïde est de volume normal. Le cœur est normal. La T. A. est à 13/7. Il existe une anémie à 3.250.000 G. R. avec 62 % d'Hémoglobine et une Valeur globulaire à 0,95, avec microcytose modérée. G. B. 8.600. La formule leucocytaire est normale. Achlorhydrie au chimisme gastrique, même après histamine. La ponction sternale montre une moëlle hypoplasique, mais avec une érythropoïèse normoblastique. La gastroscopie montre une atrophie de la muqueuse, dans la partie haute de l'estomac. Les radiographies de la selle turcique sont normales. Par ailleurs, le métabolisme de base est diminué de 10 % et il y a une augmentation de la tolérance au glucose (0,70; 1; 0,95; 0,90; 0,80).

Le diagnostic d'anémie par hypopituitarisme est soulevé. Les traitements par le Fer, les Extraits hépatiques et thyroïdiens n'apportent aucune amélioration (les médicaments furent donnés chacun à leur tour). Puis, pendant 4 mois, le malade reçut du Propionate de Testostérone : dès le 2^e jour, une réticulocytose à 8 % est constatée, au bout d'un mois, le taux d'hémoglobine atteint 98 %. Une association de Fer, d'Extraits de foie et de Testostérone fut alors donnée et maintient le taux d'hémoglobine à 90 % pendant les 2 mois qui suivirent.

La dernière fois que le malade a été vu, il prenait encore 5 mgrs de Testostérone per os, chaque jour. Il allait bien, était considérablement plus fort et plus vigoureux qu'auparavant. Le taux d'hémoglobine était à 98 %.

RÉSUMÉ

On retrouve dans cette observation le même syndrome de régression sexuelle de l'homme adulte, sans étiologie précise, avec apilosité et atrophie génitale, petits signes extérieurs de féminité, et apparition d'une anémie hypochrome avec achylie gastrique sans syndrome neuro-anémique. Le diagnostic d'hypopituitarisme est à juste titre soulevé, confirmé par l'hypoglycémie.

Mais on manque de confirmation anatomique. L'origine hypophysaire de l'anémie est également évoquée; il n'y en a pas de preuve formelle. En effet, son meilleur traitement est la Testostérone, ce qui prouve sa nature endocrinienne, mais pas forcément hypophysaire.

OBSERVATION N° 17 : de CROIZAT P., FAVRE-GILLY J., LEJEUNE E.
et GATEL M.

Mr M... Claude.

Malade de 62 ans, envoyé par son médecin-traitant pour bilan hématologique.

On ne note rien de particulier dans ses antécédents. Son père est mort à 60 ans, d'affection indéterminée. Sa mère a 87 ans, et est en bonne santé. Il est marié, a eu 3 enfants, dont 1 est mort de pleurésie.

Personnellement, il a été blessé pendant la guerre de 1914, aux deux bras et dans la région cervicale droite. Il a été, d'autre part, piqué par un scorpion, à Marseille, au niveau de la malléole interne gauche.

Il ne signale rien d'autre. Il a toujours eu une T.A. autour de 12-13.

1° L'affection qui amène le malade dans le service a débuté le 14 juillet 1950, par une *angine rouge*, qui a persisté pendant 5 ou 6 jours et s'est accompagnée de ganglions cervicaux légèrement douloureux, qui ont rapidement régressé. Six jours plus tard, le malade a présenté une *hématurie* assez importante, semble-t-il, puisqu'elle aurait duré 2 jours, et qui aurait été suivie d'albuminurie.

Une dizaine de jours après cet épisode, installation brutale, mais sans perte de connaissance, d'une *hémiplégie droite*, avec

aphasie. L'aphasie a régressé rapidement, mais pendant plus de 6 mois, jusqu'au début de l'année 1951, le malade a gardé une gêne considérable de la motricité.

Pendant toute cette période, et au cours de l'année 1951, et de la première moitié de 1952, il semble que le *syndrome hémorragique* ait eu tendance à diffuser, le malade présentant de fréquentes épistaxis capricieuses et inopinées, des gingivorragies, soit spontanées, soit provoquées par le brossage des dents, et à 2 reprises, des hématuries et des mœlenas;

2° Au début de l'année 1951, après l'installation progressive d'une *grande lassitude*, empêchant tout travail intellectuel, et ayant interdit au malade de reprendre ses occupations, le malade a perdu peu à peu l'*appétit*, pris un *teint pâle*, et a *maigri* de 25 kilos environ. (Son poids était auparavant de 104 kilos.) De plus, assez rapidement il a vu disparaître sa *pilosité*; d'abord au niveau des membres inférieurs, puis au niveau du thorax, du pubis et des aisselles. En même temps, sa verge s'amenuise, les érections disparaissent, les testicules s'atrophient, alors que les seins grossissent et sont le siège de picotements.

En mars 1951, son aspect était déjà semblable à ce qu'il est actuellement;

3° Au cours de ces différents épisodes, plusieurs examens ont été pratiqués :

— Le 27 mars 1951, une numération montre :

G. R. :	4.500.000	P. N. :	61
G. B. :	4.800	E :	4
		G. M. :	5
		L. :	30

— Un an plus tard, le 28 mars 1952, les chiffres passent à :

G. R. :	3.980.000	P. N. :	66
G. B. :	6.100	E :	1
		G. M. :	12
		L. :	21

Le myélogramme est normal.

— Le 2 janvier 1953, alors que le malade n'a plus présenté d'hémorragies depuis 6 mois, la numération montre :

G. R. :	2.700.000	P. N. :	50
G. B. :	3.000	E. :	2
		L. :	36
		M. M. :	4
		M. :	8

Anisocytose et poïkilocytose.

Quelques hématies polychromatophiles.

Devant le taux si bas des G. R., le médecin-traitant envoie le malade dans le service du Professeur CROIZAT, en vue d'un bilan hématologique.

LE MALADE EST HOSPITALISÉ LE 30 JANVIER 1953.

1° ETAT DU MALADE :

1. Le premier élément qui frappe est l'*achromie* : la coloration de la peau est extrêmement pâle, et cette dépigmentation ne peut être expliquée par la seule anémie, car les mamelons sont d'ailleurs à peine visibles. La peau est très lisse et fine, les pommettes sont grises.

2. *La langue* est lisse et décapillée, vernissée.

Les dents sont en très mauvais état, et en train de tomber.

Les ongles sont striés et les doigts sont effilés, d'allure féminine.

3. Il y a une *chute générale des poils*, avec disparition totale des poils sur le thorax, les membres inférieurs et supérieurs.

Les poils du visage sont rares, les joues complètement dégarnies, le malade ne se rase plus qu'une fois tous les 8 ou 15 jours, les sourcils sont clairsemés. Les cheveux sont fins et courts.

Il n'y a plus de poils axillaires et les poils pubiens sont très clairsemés. Il n'y a presque plus rien sur le scrotum, qui a perdu ses rides et fait retour à l'état infantile.

4. *La verge* est petite, et les *testicules* sont petits et mous, il y a de l'impuissance et disparition des éjaculations. Perte de la *libido*.

La glande mammaire est palpable à droite, mais non à gauche.

5. Enfin, il existe une *asthénie très intense*, empêchant tout travail, rendant la marche difficile, et donnant au malade une voix lente, avec un débit le fatiguant vite. De plus, brady-*psychie* importante, avec effort de mémoire difficile.

L'amaigrissement s'est accentué : le malade pèse 68 kilos, ayant perdu 36 kilos depuis 2 ans.

6. Par ailleurs, la température est normale, le pouls à 68, la T. A. à 13/8. Le cœur et les poumons sont normaux.

La rate est nettement perçue. Les réflexes rotuliens, achilléens, olécraniens et stylo-radiaux sont normaux. Il existe un Babinski à droite, que l'on doit rattacher à l'épisode paré-*tique* présenté en juillet 50. Pas d'Argyll-Robertson.

2° BILAN HÉMATOLOGIQUE :

1. *Exploration des G. R. :*

- G. R. : 2.720.000;
- Hématocrite : 18 %;
- Volume moyen : $66, \mu^3$;
- Diamètre moyen : 5,95;
- Epaisseur moyenne : 2,35;
D/E : 2,6;
- Courbe de Price Jones : très microcytaire avec clocher à 6μ , faible contingent normocytaire, aucun macrocyte;
- Hémoglobine sanguine : 5 gr. (valeur sanguine : 32 %;
- Hémoglobine globulaire : 18,5 (valeur globulaire : 0,58);
- Concentration hémoglobinique : 27 gr./100 cc. (saturation : 0,75).

2. *Exploration des G. B. :*

G. B. : 6.400 P. N. : 56
E. : 2
L. : 6
M. M. : 12
G. M. : 16

3. *Exploration des plaquettes :*

210.000, d'aspect normal.

4. *Myélogramme* :

	Hémohistioblaste	1
	Myéloblaste	5
N.	Promyélo	4
	Myélo	27
	Métamyélo	11
	Póly	24
E.	Myélo	2
	Poly	1
	Erythro baso	1
	Erythro polychrom	3
	Erythro orthochrom	10
	G. R. nucléés	2
	Lymphoblastes	2
	Monocytes	4
	Plasmocytes	3

5. *Hémostase* :

T. S. : 5'30''
T. C. : incipiens : 7'
 terminal : 14'
Prothrombine : 80 %
Fibrinogène : 2,73 gr.

6. En somme : anémie microcytaire et hypochrome typique avec discrète leucopénie, de type neutropénique, pas de thrombocytopénie.

Pas de stigmates hémogéniques, ni de troubles de la coagulation.

Myélogramme normal.

3° BILAN ENDOCRINIEN DE LABORATOIRE :

- 17 Cétostéroïdes : 0,1 mgr. par 24 heures.
- 11 Oxycorticostéroïdes : 3,19 mgrs par 24 heures.
- F. S. H. : taux inférieur à 5 U. S. (insuffisance).
- Préglandiol : 2 mgrs par 24 heures.
- Glycémie : 1,17 gr. %.
- Hyperglycémie provoquée :
 - 1/2 heure après : 1,18 gr. %.
 - 1 heure après : 1,30 gr. %.
 - 1 h. 1/2 après : 1,40 %.
 - 2 heures après : 1,45 %.

- Test de Thorn à l'ACTH : diminution de 41 % :
(avant : 34 - après : 20).
- Cholestérol : 1,30 gr. ‰.
- M.B. : normal.
- *Examen au Radio-iode* :
 - 1° Fixation à la 24^e heure : 11 % de la dose, chiffre inférieur à la normale.
 - 2° Elimination urinaire :
 - en 24 heures : 38 % de la dose;
 - en 48 heures : 56 % de la dose;
 - l'allure de la courbe d'élimination est celle rencontrée dans le myxœdème.
 - 3° Radio-activité du sérum à la 24^e heure :
 - 1,3 % de la dose par litre;
 - fraction minérale : 83 %;
 - fraction protéinique : 17 %.
- Conclusion* : ces résultats sont nettement en faveur d'un hypofonctionnement thyroïdien.

4° EXAMENS DE LABORATOIRE COMPLÉMENTAIRES :

- 1. *Sang* : — B.W.-K.-M. dans le sang : négatif.
 - Urée : 0,26 gr. ‰.
 - Protéines totales : 63 gr. ‰.
 - Sérine : 33,5 ‰.
 - Globuline : 29,5 ‰.
 - S/G. : 1,17 ‰.
 - Tests hépatiques : Gros : 2,4;
 Mac Lagan : 5,6.
 Hanger : + + + +.
 - HVDB direct : 0.
 total : 0,5.
 - Calcémie : 96 mgs ‰.
 - Phosphore minéral : 34 mgs ‰.
 - Phosphatases alcalines : 5,1 UR.
- 2. *Urines* : S. : 0.
 - A. : 0.
 - Cytologie normale.
 - Pigments biliaires : 0.
 - Urobiline : 0.
 - Hémoglobine : 0.

3. *Chimisme gastrique* :

	HCL	libre	total
1/4 heure	2		2,55
1/2 heure	3,28		3,83
3/4 heure	4,18		4,53

5° EXAMEN OPHTHALMOLOGIQUE : fond d'œil pâle, sans plus, rien à signaler.

6° EXAMENS RADIOLOGIQUES :

1. *Estomac* : pas de lésion gastro-duodénale.
2. *Crâne* : *simple* : selle turcique petite, avec calcifications intra-sellaires. Pas d'effondrement du plancher. Pas de modifications des apophyses clinoides.
tomos : aucun élément supplémentaire n'est constaté.

7° EXAMENS ÉLECTRIQUES :

1. *EGG.* : normal;
2. *EEG.* : le tracé montre des signes intenses de souffrance cérébrale dont l'origine basale est probable. Il y a trop d'anomalies pour suspecter une néoformation hypophysaire; on se demande si le syndrome hypothyroïdien n'est pas à l'origine de ces anomalies.

8° •ESSAIS THÉRAPEUTIQUES :

Le malade ayant déjà reçu sans succès, avant son hospitalisation, divers Extraits de Foie, les traitements suivants ont été proposés, le diagnostic d'anémie microcytaire et hypochrome, et d'insuffisance antehypophysaire étant porté :

1. *Désoxycorticostérone et Fer* :

Pendant 30 jours, du 1^{er} février au 4 mars 1953, le malade reçoit chaque jour une injection intra-musculaire de 10 mgs de glucoside de Désoxycorticostérone.

A partir du quinzième jour, soit le 15 février, on adjoint pendant 15 jours, jusqu'au 4 mars, un traitement martial, avec, chaque jour, 6 comprimés de 0,50 de Protoxalate de Fer, et tous les 2 jours, une ampoule de Fer intra-veineux.

a) *Au point de vue clinique* : une amélioration notable de l'état général est observée : le malade est moins asthé-

nique. Jusqu'alors alité, il peut maintenant se lever et marcher dans sa chambre. L'appétit est meilleur.

b) *Au point de vue hématologique* : l'anémie est moins sévère : il y a un gain de 750.000 globules rouges, et le taux d'Hémoglobine s'est élevé. La courbe de PRICE JONES est très légèrement moins microcytaire, avec un clocher à 6,5. Mais le contingent normocytaire est toujours aussi faible. Il y a très peu de macrocytes.

Les examens du 4 mars montrent :

G.R. : 3.470 000.

Hématocrite : 27 %.

Volume moyen : 77 μ^3 .

Hémoglobine sanguine : 8 grs (valeur sanguine : 50 %).

Hémoglobine globulaire : 23 $\gamma\gamma$ (valeur globulaire : 0,72).

Concentration hémoglobinique : 29 grs pour 100 cc.
(saturation : 0,80).

2. A. C. T. H. :

Pendant 18 jours, du 10 mars au 27 mars 1953, le malade reçoit alors chaque jour, 50 mgrs d'A. C. T. H., en 2 injections intra-musculaires de 25 mgrs, soit 900 mgrs au total.

a) *Au point de vue clinique* : l'amélioration de l'état général se poursuit : le malade a repris un appétit normal : l'asthénie qui le confinait dans sa chambre, disparaît progressivement : quelques petites promenades sont maintenant possibles. La parole est moins lente.

b) *Au point de vue endocrinien* : un examen au radio-iode pratiqué au seizième jour de traitement à l'A. C. T. H., ne montre aucune influence sur la fonction thyroïdienne, malgré une augmentation de la fixation difficile à expliquer :

— Fixation à la 24^e heure :

30 % de la dose (au lieu de 11 %).

— Elimination urinaire :

en 24 heures : 41 % de la dose (au lieu de 38 %).

en 48 heures : 53 % de la dose (au lieu de 56 %).

— Radio-activité du Sérum à la 24^e heure :

0,8 % de la dose par litre (au lieu de 1,3 %),

fraction protéique inférieure à 2 % (au lieu de 17 %).

c) *Au point de vue hématologique* : les examens pratiqués, après 12 jours de traitement à l'A. C. T. H., ne montrent

aucune modification du taux des globules rouges. La microcytose est inchangée. Par contre, on note une légère augmentation du taux d'hémoglobine :

G. R. : 3.420.000.

Hématocrite : 27 %.

Volume moyen : 78 μ^3 .

Hémoglobine sanguine : 9.6 grs (valeur sanguine : 60 %).

Valeur globulaire : 0,98.

3. *Hormone thyroïdienne* :

Pendant 5 jours, du 28 mars au 1^{er} avril 1953, on donne chaque jour, 2 ampoules de T. S. H., de 100 unités chacune, soit 1.000 unités au total.

a) *Au point de vue clinique* : dès le deuxième jour, l'état général s'altère, l'asthénie est intense, la température s'élève à 38°5. Le cinquième jour, le malade présente un malaise avec perte de connaissance. Sa T. A. tombe à 9/5. Le pouls reste régulier à 70. La respiration est irrégulière, et la pâleur marquée. Le malade se plaint de douleurs frontales et temporales et présente des petits mouvements de mâchonnement.

b) *Au point de vue endocrinien* : la fixation du radio-iode est très augmentée, supérieure à 50 %.

c) *Au point de vue hématologique* : le taux des globules rouges a légèrement augmenté, ainsi que le taux d'hémoglobine. La courbe de PRICE JONES montre un clocher à 6,5, comme précédemment, mais le contingent normocytaire est plus important, et il y a davantage de macrocytes.

Le 2 avril 1953 :

G. R. : 3.750.000.

Hématocrite : 32 %.

Volume moyen : 85 μ^3 .

Hémoglobine sanguine : 10,8 grs,

(valeur sanguine : 68 %).

Valeur globulaire : 0,90.

4. *Cortisone* :

Pendant 23 jours, du 2 avril au 24 avril 1953, le malade reçoit chaque jour, 100 mgrs de Cortisone, en 2 injections de 50 mgrs, soit au total 2,30 grs, qui furent bien supportés.

a) *Au point de vue clinique* : l'amélioration est nette, l'état général est bon. Le malade est beaucoup plus vigoureux de

corps et d'esprit. Sa pâleur a disparu. Il se rase maintenant 3 fois par semaine. Il n'y a aucune modification de la pilosité pubienne et axillaire.

b) *Au point de vue hématologique* : l'amélioration est également appréciable. Le taux des globules rouges et de l'hémoglobine a nettement augmenté. La valeur globulaire est subnormale. La courbe de PRICE JONES est normocytaire (clocher à 7μ), et s'étale de façon à peu près égale à droite et à gauche, avec cependant persistance d'un léger dôme microcytaire.

Les examens du 20 avril 1953 montrent :

G. R. : 4.060.000.

Hématocrite : 34 %.

Volume moyen : $85\mu^3$.

Hémoglobine sanguine : 12,16 grs,
(valeur sanguine : 76 %).

Valeur globulaire : 0,96.

5. *Testostérone* : à partir du 28 avril, le malade est mis à 25 mgrs par jour de Propionate de Testostérone. On ne connaît pas encore les résultats de ce traitement.

RÉSUMÉ

Malade qui a présenté, il y a deux ans et demi, à la suite d'une angine :

1° *Un syndrome hémorragique*, d'abord localisé, avec une hématurie, puis ayant eu tendance à diffuser, avec épistaxis, gingivorragies, hématomèses et mœlenas.

Ces hémorragies se sont manifestées pendant 2 ans, et ne sont plus survenues depuis 6 mois.

Aucun bilan d'hémostase ou de coagulation n'a été fait en période hémorragique.

Le bilan hémostatique actuel reste entièrement normal.

2° Pendant cette période hémorragique, le malade a fait une *hémiplégie droite*, avec aphasie, qui a régressé progressivement, le gênant pendant 6 mois environ.

Actuellement, il ne reste de cette histoire neurologique qu'un signe de BABINSKI droit.

3° Depuis 2 ans, développement progressif d'un *syndrome endocrinien*, avec asthénie, amaigrissement, modification de la peau et des phanères, apilosite généralisée, signes de réversion sexuelle, abaissement considérable des 17 céstéroïdes urinaires, et du taux de F.S.H., tous signes faisant porter le diagnostic d'insuffisance antehypophysaire.

4° Depuis un an, installation progressive d'une *anémie*, qui est devenue le signe dominant, ayant motivé l'hospitalisation du malade. Cette anémie qui survit aux hémorragies, se présente comme une anémie hypochrome et microcytaire, résistante aux Extraits de Foie, à l'A.C.T.H., légèrement améliorée par le Fer, la Désoxycorticostérone, mais influencée très favorablement par l'Hormone thyroïdienne et la Cortisone.

CONCLUSIONS SUR L'ANEMIE DES EQUIVALENTS CHEZ L'HOMME DU SYNDROME DE SHEEHAN

Ces quatre observations présentent nombre de traits communs. Il s'agit d'hommes âgés de 40 à 62 ans quand le diagnostic d'insuffisance hypophysaire est porté, et qui sont tous malades depuis quelques années : 10 ans dans le cas de WATKINSON, 6 ans dans les deux cas de SNAPPER, 3 ans dans le nôtre. Aucune étiologie n'est relevée dans les trois premiers, tandis que dans le nôtre on relève un syndrome hémorragique, impossible à étiquer, mais assez important pour avoir pu provoquer une nécrose hémorragique de l'hypophyse.

Tous quatre ont vu progresser en quelques années un syndrome évoquant l'insuffisance hypophysaire avec perte des poils pubiens et axillaires, raréfaction des poils de la barbe, altérations cutanées, ongles cassants,

atrophie testiculaire, disparition des érections, perte de la libido, asthénie et bradypsychie, modifications de la voix qui prend un timbre eunuchoïde, légère hypertrophie mammaire.

L'anémie se greffe sur ces symptômes dans deux observations (SNAPPER, WATKINSON) alors qu'elle semble plus précoce dans les deux autres (SNAPPER, CROIZAT). Cette anémie, peu importante dans le cas de WATKINSON (plus de 3.000.000) est plus marquée dans les deux cas de SNAPPER et dans le nôtre (entre 1.000.000 et 3.000.000). Le volume globulaire, mesuré uniquement dans notre observation, y est très abaissé; la valeur globulaire normale dans le cas de WATKINSON, légèrement élevée dans le cas de SNAPPER, est très abaissée (de l'ordre de 0,50) dans un cas de SNAPPER et dans le nôtre.

Le myélogramme était toujours sensiblement normal.

Il n'y avait de syndrome neuro-anémique que dans le cas 1 de SNAPPER. Une achlorhydrie gastrique a été trouvée dans les deux cas de SNAPPER, alors que le chimisme gastrique était normal dans notre cas.

L'un des cas de SNAPPER était une anémie mycrocytaire et hyperchrome qui fut très améliorée par les Extraits de Foie : on peut se demander s'il ne s'agissait pas d'une maladie de BIERMER associée.

L'autre malade de SNAPPER, ayant résisté aux Extraits de Foie, a bien répondu au Fer, mais celui de WATKINSON y a plutôt résisté.

Divers traitements endocriniens ont été proposés : Testostérone qui donna un succès entre les mains de SNAPPER, Hormone thyroïdienne efficace pour SNAPPER, inefficace dans le cas de WATKINSON, essais personnels d'A. C. T. H. et de Cortisone. En réalité, beaucoup de ces thérapeutiques endocriniennes n'agissent pas isolément, mais associées entre elles ou à des traitements anti-

anémiques. Il est prématuré de se faire une idée précise de leur action. Dans notre cas, nous avons eu l'impression de pouvoir peu à peu remonter l'anémie en associant le Fer per os, les Extraits Thyroïdiens, la Désoxycorticostérone et la Testostérone — ou en les prescrivant les uns après les autres, alors que l'administration d'une seule de ces médications était insuffisante.

II. — Syndromes d'hypopituitarisme, probablement constitutionnels

Deux observations peuvent entrer dans ce cadre. La première (de SNAPPER, GROEN, HUNTER et WITTS), est celle d'un homme de 57 ans, chez lequel, à l'occasion d'une hospitalisation pour anémie vraisemblablement Biermérianne, a été constatée une insuffisance endocrinienne caractérisée par un retard de développement morphologique et génital. Cet état est d'installation ancienne remontant à l'adolescence. Il paraît donc être constitutionnel. Son origine hypophysaire est seulement suspectée, il n'en existe aucune preuve biologique ou anatomique. (Observation n° 18.)

Le second cas (de WITTS), est celui d'une femme de 44 ans, de faible constitution, également hospitalisée pour anémie, légèrement hyperchrome, et chez laquelle ont été constatés, à cette occasion, des troubles endocriniens, avec aménorrhée, hypoplasie génitale, dont l'étiologie hypophysaire est basée sur un seul critère biologique : l'abaissement de l'excrétion des 17 céto-stéroïdes. Ces symptômes se sont installés dès l'adolescence et paraissent, là aussi, relever d'un état constitutionnel. (Observation n° 19.)

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 18 : cas 5 de SNAPPER, GROEN, HUNTER
et WITTS

(*Quart. J. Med.* 185-30-1937)

Homme de 57 ans, admis à l'hôpital en janvier 1935. Il n'a jamais eu de rapports sexuels, et n'a jamais été marié. De 18 à 54 ans, a eu de faibles érections. Ne s'est jamais rasé plus de 3 ou 4 fois par mois. Constipation habituelle.

Depuis 5 mois, il présente de la pâleur, de la dyspnée et de l'amaigrissement.

A l'examen, homme efféminé, de mentalité un peu infantile. Sa peau est mince et pâle, la langue est lisse. Il n'a pas de pilosité axillaire; la pilosité pubienne est féminine. Les organes génitaux sont atrophiques, les testicules ne sont pas palpables. On note une cyphose dorsale, et un genu valgum. Il n'y a pas d'anomalies cardio-vasculaires; la T.A. est à 15/8. Le système nerveux est normal.

Les examens hématologiques montrent une anémie sévère, hyperchrome et macrocytaire à 1.550.000 globules rouges, 36 % d'Hémoglobine, avec une Valeur globulaire à 1,16; le Volume moyen des hématies est de $116 \mu^3$, le Diamètre moyen de $7,95 \mu$. Il y a 1.330 globules blancs dont 41 % de lymphocytes. Achlorhydrie au chimisme gastrique.

Par ailleurs, aucun signe d'hémolyse. BW négatif. Urines normales. Calcémie à 87 mgrs %. Métabolisme de base abaissé de 17 %. Le traitement par les Extraits de Foie provoque, dès le 8^e jour, une réticulocytose à 15 %, et après 6 semaines le taux des G.R. atteint 5.100.000 avec 80 % d'Hémoglobine, et une Valeur globulaire à 0,78. L'état général est meilleur, mais l'infantilisme reste inchangé. Il est revu en janvier 1936, n'ayant pas suivi de traitement depuis 6 mois : G.R. : 4.330.000, Hgl : 96 %, V.G. : 1,10, G.B. : 6.600. Pendant 5 mois, jusqu'en mai 1936, il est alors traité par le Fer : G.R. : 4.480.000, Hgl : 98 %, V.G. : 1,02. Diamètre moyen : $7,78 \mu$. L'achlorhydrie persiste.

Pendant 4 jours, il reçoit une injection par jour de 1 cc. d'Hormone Thyréotrope. Le métabolisme de base monte à + 124 %, puis se stabilise à + 32 %, par la suite. Aucun effet sur l'état général n'est marqué, si ce n'est un peu d'hypertension.

RÉSUMÉ

Il s'agit donc d'un homme de 57 ans, qui présente un syndrome d'insuffisance endocrinienne, probablement constitutionnel, puisque son développement ne fut jamais complet, tant au point de vue génital que somatique. De plus, il présente des malformations squelettiques évidentes.

Le diagnostic d'hypopituitarisme est soulevé, mais on n'en possède aucun critère biologique (le seul examen endocrinien noté étant le métabolisme de base, d'ailleurs abaissé). Il n'existe de plus aucune preuve anatomique.

Il est hospitalisé pour une anémie, qui a tous les caractères d'une anémie biernérienne : elle est hyperchrome et macrocytaire, s'accompagne d'achylie gastrique, et de glossite, et réagit remarquablement à la thérapeutique hépatique. Il ne semble donc pas qu'on puisse parler d'anémie d'origine hypophysaire, tout au plus peut-on noter la coexistence des 2 syndromes, endocrinien et anémique, en insistant sur le fait que le malade fut, depuis toujours, un insuffisant hypophysaire, et que ce n'est qu'à 57 ans qu'il présente une anémie, qui semble bien être biernérienne.

OBSERVATION N° 19 : cas 2 de WITTS

*(Pernicious anemia and Pituitary Insufficiency
Lancet 307-2-1942)*

Femme âgée de 44 ans, d'apparence menue et simple. Elle paraît beaucoup plus âgée que son âge. Elle n'a jamais été réglée, et ses organes génitaux sont petits et peu développés. Les seins et les mamelons sont petits et prépubères.

Le métabolisme de base est normal, ainsi que le champ visuel. La selle turcique est petite. L'excrétion des 17 céto-stéroïdes urinaires est de moins de 3 mgrs par 24 heures.

Le diagnostic d'hypofonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse est porté.

La maladie qui l'amène à l'hôpital est une anémie sévère. G. R. : 1.710.000, Hgl : 38 %, V. G. : 1,11, avec achlorhydrie au chimisme gastrique. La bilirubinémie est de 2,4 mgrs pour 100 cc. Un traitement aux Extraits Hépatiques déclenche une crise réticuloocytaire, et le taux d'hémoglobine atteint rapidement 80 %.

RÉSUMÉ

Il s'agit également d'une malade qui présente une insuffisance endocrinienne, paraissant constitutionnelle, puisqu'elle fut toujours petite et menue, et qu'elle ne fut jamais réglée. Le seul critère qui permette de parler d'hypopituitarisme est une diminution de l'excrétion des 17 stéroïdes, mais on ne possède aucune preuve anatomique d'insuffisance hypophysaire, si ce n'est l'existence d'une petite selle turque.

Quant à son anémie, on sait qu'elle fut sévère, et légèrement hyperchrome, qu'elle s'accompagne d'achylie gastrique, et qu'elle réagit remarquablement aux Extraits Hépatiques. Ce dernier point permet de douter de son origine hypophysaire, et l'on ne peut, là encore, que noter la coexistence des 2 syndromes.

CONCLUSIONS SUR L'ANEMIE DES SYNDROMES D'HYPOPITUITARISME PROBABLEMENT CONSTITUTIONNELS

Il s'agit en un cas, d'un homme de 57 ans, en un autre d'une femme de 44 ans. L'homme n'a pas eu un développement normal, il est resté un peu infantile, n'a jamais eu que de très faibles érections. La femme paraît plus âgée que son âge, ses organes génitaux sont atrophies, ils ont toujours été ainsi, elle n'a jamais été réglée. Les examens ne montrent pas d'élargissement de la selle turque, et même en un cas une selle turque atrophiee. Il n'y a pas de troubles oculaires, aucun signe de tumeur. On a l'impression que ces syndromes d'insuffisance hypophysaire d'ailleurs insuffisamment décrits, remontent à l'enfance, et sont en quelque sorte constitutionnels. L'anémie est macrocytaire et hyperchrome

dans les deux cas. Il n'y a pas de syndrome neuro-anémique mais on relève de l'achlorhydrie dans les deux cas au chimisme gastrique. Les Extraits de Foie corrigent entièrement l'anémie dans les deux cas. Un traitement d'entretien par le Fer et les Extraits Thyroïdiens se montre efficace dans le cas de SNAPPER.

III. — Syndromes d'infantilisme, d'origine hypophysaire probable

On peut classer dans ce groupe, les observations de sujets jeunes, qui présentent un retard de développement morphologique, avec insuffisance génitale et absence de caractères sexuels secondaires, l'origine hypophysaire étant basée sur des critères biologiques.

Deux cas répondent assez bien à cette définition.

Le premier (de WATKINSON, MC MENEMEY et EVANS), est un malade de 20 ans, chez lequel, à l'occasion d'une hospitalisation pour anémie, ont été constatés un arrêt de croissance et une absence de développement génital, caractérisée par la petitesse des organes génitaux, et une hypopilosité généralisée. La note hypophysaire était fournie par une diminution de l'excrétion des 17 céto-stéroïdes. (Observation n° 20.)

Le deuxième cas est celui d'un jeune homme de 16 ans, chez lequel, également à l'occasion d'un syndrome anémique, a été constaté un retard de développement pubertaire, avec corps grêle, organes génitaux petits, apilosité pubienne et axillaire. L'origine hypophysaire n'est que suspectée dans cette observation, car elle ne repose sur aucun critère biologique, ni anatomique. (Observation n° 21.)

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 20 : cas 1 de WATKINSON, MC MENEMEY
et EVANS

*(Hypopituitarism, Hypogonadism, and Anemia
treated with Testostérone. — Lancet 631-252-1947) .*

Homme de 20 ans, admis à l'hôpital en mars 1943, pour asthénie intense. Il avait présenté à l'âge de 16 ans une anémie macrocytaire, hépatosensible.

Au premier examen, on est frappé par son aspect juvénile : il ressemble à un garçon de 13 ans. Il est bien proportionné, mais de petite taille. Sa peau est douce et fine; la pâleur est modérée. Il ne s'est jamais rasé, ses cheveux sont fins et soyeux. Il n'a pas de poils axillaires. Ses poils pubiens sont courts, mais de disposition masculine. La verge et les testicules sont petits. Il parle doucement, avec une voix d'adolescent. Les doigts sont effilés, mais les ongles ne sont pas cassants. La langue est lisse. On ne sent aucun ganglion, ni la rate, mais le foie déborde de 3 travers de doigts les fausses côtes; le corps thyroïde est normal. Il n'y a pas d'hypertrophie mammaire. La T. A. est à 12/7, le pouls à 80. Aucun signe neurologique.

Un examen hématologique montre une anémie hyperchrome et macrocytaire assez sévère, avec 1.750.000 G. R., 44 % d'Hémoglobine, une Valeur globulaire à 1,25; le Diamètre moyen des hématies est de 8,6 μ . Il y a 4.100 G. B., dont 41 % de lymphocytes. Il existe une nette thrombocytopénie, avec 45.000 plaquettes. La ponction sternale montre une moëlle plutôt pauvre, avec diminution des érythroblastes, et des granulocytes arrivés à maturation. Pas de mégacaryocytes.

Il y a une achlorhydrie complète au chimisme gastrique, même après histamine. La résistance globulaire est normale. La tolérance au glucose est augmentée (0,55, 0,58, 0,64, 0,65). Les épreuves fonctionnelles du foie sont normales. La bilirubine plasmatique est de 2 mgrs par litre. Chlorurémie : 4,53 %. Potassémie : 0,23 gr %. Les urines sont normales. L'excrétion des 17 céstéroïdes urinaires est de 3 mgrs par 24 heures. Le BW est négatif. Les radiographies de la selle

turcique sont normales. Métabolisme de base : + 32 %. Après 6 semaines de traitement à divers Extraits de Foie, le nombre des G.R. tombent à 1.200.000 et le taux d'Hémoglobine à 28 %, avec une Valeur globulaire à 1,17.

Puis il reçoit 2 fois par semaine 25 mgrs de Propionate de Testostérone. Au 9^e jour, on trouve 16 % de réticulocytes. Au bout de 5 semaines, le nombre des G.R. atteint 4.500.000 et le taux d'Hémoglobine 100 % avec une Valeur globulaire à 1,11. Il prend un aspect vigoureux, la langue est moins lisse, le foie n'est plus palpable. Il n'est plus achlorhydrique. Sa tolérance au glucose est de 0,89, 1,06, 1,19, 0,94, 0,90 gr %. Le travail peut être repris.

RÉSUMÉ

Il s'agit, chez un homme de 20 ans, d'un cas d'infantilisme avec arrêt de la croissance, absence de développement génital et troubles des phanères. Il n'y a pas d'insuffisance thyroïdienne.

L'origine hypophysaire est très justement soulevée, étant donné l'abaissement de l'excrétion des 17 céstéroïdes et l'augmentation de la tolérance au glucose. Mais on n'a pas de preuve anatomique.

Un syndrome anémique est apparu, en même temps que s'installait cet état d'hypopituitarisme. Cette anémie sévère, hyperchrome et macrocytaire avec glossite et achylie gastrique, évoque le Biermer, mais le myélogramme n'a montré aucune mégaloblastose, et le traitement hépatique fut sans succès. On peut donc penser qu'il s'agit d'une anémie hypophysaire. Mais là encore, l'unique preuve en est son amélioration par la seule Testostérone, ce qui permet seulement de dire anémie d'origine endocrinienne.

OBSERVATION N° 21 : malade personnel
du Docteur FAVRE-GILLY

(Inédite)

M. G., 16 ans.

Antécédents :

- père mort tuberculeux, des suites de la guerre de 1940,
- mère infirme, opérée de fibrome, cardiaque.

— un frère de 19 ans en BS.

Lui-même s'est mis au travail à l'âge de 14 ans.

Trouvé très pâle, au cours d'un examen systématique, une numération est pratiquée et montre :

G. R. : 3.430.000.

Hgl : 60 %.

G. B. : 5.320, dont 65 % de P. N.

A l'examen, outre la pâleur et la maigreur, ce qui frappe chez cet enfant, est son trouble de la formation : corps grêle, thorax étroit, petits testicules, pas de pilosité pubienne et axillaire, petite verge, pas de mue de la voix, peau fine, frilosité, membre plutôt long du type eunuchoïde.

Le 7 octobre 1952 :

G. R. : 3.450.000.

Hte : 30 %.

Hgl : 62 %.

V. G. : 0,90.

Vol. moyen : 86 μ^3 .

Diamètre moyen : 7,30.

Un traitement à la Testostérone est proposé, à raison d'une injection de 50 mgrs, en suspension cristalline, tous les 15 jours, et 3 gouttes de Thyroxine par jour, 15 jours par mois.

On prescrit de plus du Fer, pendant un mois, à raison de 8 comprimés à 0 gr. 50 de Protoxalate de Fer, chaque jour.

— Revu le 8 novembre 1952, après un mois de traitement.

Bon état général, enfant recoloré, se plaignant de maux d'estomac, probablement dus aux grosses doses d'Hémoscorbine.

Il a eu 2 injections de Testostérone à 50 mgrs.

On autorise la reprise du travail. On continuera la Testostérone et on modère les doses d'Hémoscorbine.

G. R. : 4.650.000.

Hte : 40 %.

Vol. moyen : 86 μ^3 .

Hgl : 96 %.

V. G. : 1,04.

Courbe de PRICE JONES normale.

Ordonnance pour 2 mois :

Protoxalate de Fer, pendant 15 jours (3 compr. à 0,50),

Extraits de Foie : 15 jours (1 ampoule),

Thyroxine : 15 jours (3 gouttes).

— *Revu le 15 janvier 1953 :*

Il a eu 6 injections de 50 mgrs de Testostérone.

Le traitement a été fini le 10 janvier 1953.

L'état général est satisfaisant, quelques poils pubiens, pas de poils axillaires.

Testicules et verge légèrement augmentés de volume.

Légère mue de la voix.

G. R. : 4.450.000.

Hte : 41 %.

Volume moyen : 92 μ^3 .

Courbe de PRICE JONES : un peu macrocytaire.

RÉSUMÉ

Il s'agit d'un adolescent de 16 ans, qui a été vu d'abord pour une anémie hypochrome et microcytaire, d'intensité moyenne, et chez lequel a été constaté un retard de développement, portant surtout sur les organes génitaux et les caractères sexuels secondaires. Aucun critère biologique n'ayant été recherché, on ne peut que soulever, et encore avec beaucoup de discrétion, une étiologie hypophysaire.

L'anémie, ainsi que l'état endocrinien, fut très bien corrigée par le Fer, la Testostérone et la Thyroxine. Mais ces thérapeutiques furent données en association, si bien qu'il n'est pas possible de faire la part de chacune.

CONCLUSIONS SUR L'ANÉMIE DES SYNDROMES D'INFANTILISME D'ORIGINE HYPOPHYSAIRE PROBABLE

Ces deux observations sont difficiles à étiqueter. On est ici aux confins physiopathologiques, chez des jeunes gens qui présentent des retards de développement évo-

quant cliniquement l'infantilisme hypophysaire. Cette insuffisance hypophysaire, peut-être non définitive, est d'ailleurs confirmée par certains tests biologiques. L'un et l'autre sont vus pour des anémies très différentes, puisque celle du malade de WATKINSON est macrocytaire et hyperchrome, celle du malade de FAVRE-GILLY, microcytaire et hypochrome. L'une et l'autre se sont montrées résistantes aux Extraits de Foie, celle de FAVRE-GILLY sensible au Fer, celle de WATKINSON sensible à la Testostérone.

IV. — Conclusions générales sur l'anémie des syndromes d'hypopituitarisme apparent

Dans ces 15 cas dont l'étiologie échappe et qui semblent disparates, puisque l'insuffisance hypophysaire y paraît tantôt constitutionnelle et tantôt acquise, et parfois si fruste qu'il est difficile d'en affirmer le diagnostic en dehors d'un contrôle anatomique, l'anémie apparaît également des plus variables :

1° *Variable par son importance*, puisqu'il y a 7 cas où elle est inférieure à 2.000.000, 2 cas où elle est comprise entre 2.000.000 et 3.000.000, 6 cas où elle est supérieure à 3.000.000 ;

2° *Variable par ses caractères hématologiques*, puisqu'elle est 5 fois macrocytaire et hyperchrome, 7 fois normocytaire et normochrome, 3 fois seulement microcytaire et hypochrome ; le chimisme gastrique a montré de l'achlorhydrie dans la plupart des cas où il a été recherché, mais il s'est montré normal dans notre cas ; un syndrome neuro-anémique indiscutable n'a été signalé qu'en un cas ;

3° *Variable par ses formes cliniques*, certains malades se présentent comme atteints d'une anémie apparemment essentielle avec des signes discrets d'insuffisance hypophysaire, d'autres comme atteints d'une anémie survenue secondairement au cours d'un infantilisme hypophysaire ou d'un syndrome d'involution sexuelle ou de sénilité précoce;

4° *Variable par ses réponses au traitement*, puisqu'en 3 cas seulement les Extraits de Foie ont été efficaces, que dans les autres cas ils ont été voués à l'échec, que le Fer a montré une efficacité très variable suivant les cas, et que la Testostérone, par exemple, a pu se montrer suffisante en quelques cas, et strictement inefficace en d'autres cas.

TABLEAU III
HYPOPITUITARISME APPARENT SANS ETIOLOGIE PRECISE

N°	Année	Auteurs	Age	G. R.	H. G. L.	V. G.	V. M.	Acidité gastrique
1	1935	Muller	18	1.200.000	25 %	1,04		
2	1937	Snapper cas 1	52	1.290.000	30 %	1,25		Achlorhydrie
3	1937	Snapper cas 5	57	1.550.000	36 %	1,16	116	—
4	1937	Snapper cas 6	40	2.800.000	30 %	0,53		—
5	1942	Witts cas 2	44	1.710.000	38 %	1,11		—
6	1947	Watkinson 1	20	1.750.000	44 %	1,25	macro	—
7	1947	Watkinson 2	52	3.250.000	62 %	0,95		—
8	1948	Daughaday HO	53	2.900.000	66 %	1,13	111	
9	1948	Daughaday AB	39	3.000.000	70 %	1,16		
10	1948	Daughaday EJ	68	3.300.000	68 %	1,03		
11	1948	Daughaday SK	69	3.000.000	77 %	1,28		
12	1948	Daughaday AA	61	3.400.000	61 %	0,89	93	
13	1949	Sheehan et Summers GN	77	1.700.000	41 %	1,20	108	
14	Inédite	Croizat	62	2.720.000	32 %	0,58	66	
15	Inédite	Favre-Gilly	16	3.450.000	62 %	0,90	86	

CHAPITRE V

ETUDE HEMATOLOGIQUE ET CLINIQUE D'ENSEMBLE DE L'ANEMIE AU COURS DES SYNDROMES D'INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE

I. — Etude hématologique

1° L'HÉMOGRAMME

Notre matériel comporte donc, au total, 73 observations (13 tumeurs, 45 SHEEHANS et 15 d'étiologie imprécise).

1. *La numération globulaire* a été pratiquée dans les 73 cas. Le nombre des globules rouges a été 6 fois supérieur à 4.000.000, 47 fois compris entre 3.000.000 et 4.000.000, 13 fois compris entre 2.000.000 et 3.000.000, et 7 fois inférieur à 2.000.000. Nous constatons donc, que dans la très grande majorité des cas, l'anémie est d'intensité moyenne.

2. *Le volume globulaire moyen* n'a été calculé que dans 35 observations : 17 fois, il fut normal, 14 fois augmenté, et 4 fois seulement diminué.

3. *La courbe de PRICE JONES* n'a été établie que 2 fois, et montre une anisocytose.

4. *Le taux d'hémoglobine* est noté dans 72 observations. Il fut 10 fois supérieur à 75 %, 49 fois compris

entre 50 % et 75 %, et 13 fois inférieur à 50 %. L'abaissement du taux d'hémoglobine n'est donc, le plus souvent, pas très considérable.

5. *La valeur globulaire* a pu être calculée dans 71 observations. Elle est normale dans 35 cas et montre une hypochromie dans 21 cas, et une hyperchromie dans 15 cas seulement.

6. *Il s'agit donc*, le plus souvent, d'anémie modérée, normocytaire et normochrome. Elle est assez souvent hypochrome, et par conséquent probablement microcytaire, mais on ne peut établir ce dernier point avec certitude, car la microcytose n'a été recherchée que très rarement. Enfin, elle est parfois hyperchromé et macrocytaire. Une seule fois, nous avons trouvé une discordance, avec une anémie hypochrome et macrocytaire, et 5 fois, la macrocytose a été constatée dans des anémies normochromes.

2° LE MYÉLOGRAMME

Il n'a été pratiqué que 3 fois et dans les 3 cas, il a été normal, ou subnormal (légère hypoplasie médullaire dans 1 cas, et tendance érythroblastique dans les 2 autres cas). Jamais il n'y a eu de mégalo blastose.

3° LE CHIMISME GASTRIQUE

Il a été pratiqué dans 26 observations : 22 fois il a montré une achlorhydrie totale, et 4 fois une hypochlorhydrie.

L'achylie gastrique, quand elle est recherchée, apparaît donc comme un élément constant.

4° LA GLOSSITE

Elle n'a été notée que 5 fois. C'est donc un symptôme très rare.

5° LE SYNDROME NEURO-ANÉMIQUE

Il a été trouvé dans 6 observations seulement. C'est donc, lui aussi, un élément très rare.

II. — Etude clinique

1° FORME ANÉMIQUE PURE

Dans 10 observations, l'anémie a été le signe le plus précoce, au premier plan de la scène clinique. Elle fut alors considérée comme une anémie essentielle. La pâleur, l'asthénie et la bradypsychie étaient rattachées à l'anémie, d'autant plus facilement que le tableau s'accompagnait d'achylie gastrique et parfois même d'un syndrome neuro-anémique. L'aspect clinique pouvait donc être celui d'un pseudo-BIERMER, si l'on constatait de l'hyperchromie et de la macrocytose, ou d'une anémie de HAYEM, s'il y avait de l'hypochromie et de la microcytose. C'est souvent un interrogatoire ou un examen, plus tardif, qui permettaient de rattacher cette anémie à une insuffisance hypophysaire, par la constatation de signes endocriniens, ayant jusque là passé inaperçus, ou par leur installation secondaire (apilosité, troubles génitaux, recherche des signes biologiques, troubles oculaires et radiologiques dans les tumeurs). A ces cas, convient le terme de forme anémique pure, primitive.

2° FORME ENDOCRINIENNE

L'anémie peut, dans d'autres cas, venir compliquer le syndrome endocrinien. L'endocrinopathie passe alors au premier plan.

— Elle a pu être constatée en même temps que les symptômes de la période d'état du *syndrome de SHEEHAN* (apilosité, atrophie mammaire et génitale), les manifestations cliniques de l'anémie, en cas d'anémie sévère, étant d'ailleurs semblables à certains des signes endocriniens (pâleur, asthénie, amaigrissement, troubles digestifs).

— Elle aura pu être, d'autre part, remarquée seulement au *stade de cachexie* (observation de SILVER), et à un degré extrême, elle n'est même diagnostiquée qu'au *stade de coma terminal* (BLOOM et BRYSON).

— Elle peut survenir également au cours du *myxœdème hypophysaire*, de l'*infantilisme hypophysaire*, et de l'*insuffisance gonadotrope*, dont elle complète le tableau.

3° SELON L'ÂGE ET LE SEXE

Il semble que c'est surtout dans la deuxième partie de la vie que l'anémie des syndromes d'insuffisance antehypophysaire est observée. L'âge étant noté dans 57 observations sur 73, nous trouvons 17 cas à moins de 40 ans, dont 2 à moins de 20 ans, et 40 cas, à partir de 40 ans, dont 1 à plus de 70 ans.

Le sexe a également de l'importance, puisque noté dans 61 observations, nous trouvons 49 femmes pour 12 hommes. Cela tient évidemment au fait que le syndrome de SHEEHAN est une des manifestations les plus fréquentes et le plus souvent décrites, des syndromes d'insuffisance hypophysaire.

4° SELON LES FORMES ANATOMIQUES

L'anémie hypophysaire est observée dans des circonstances variables, dictées par les étiologies endocriniennes.

— Nous l'avons rencontrée dans 13 cas de *tumeurs de l'hypophyse* (5 cranio-pharyngiomes et 8 adénomes chromophobes), dont elle a pu être, comme dans notre observation, la première manifestation. Le plus souvent, cependant, elle est apparue en même temps ou après l'installation des signes d'insuffisance hypophysaire et de tumeur. Elle fut toujours d'intensité moyenne, entre 3.000.000 et 4.000.000 de globules rouges, et le plus souvent normochrome et normocytaire (10 cas).

— C'est dans la *nécrose post-puerpérale de l'hypophyse* que nous l'avons trouvée le plus fréquemment : 45 observations. Là aussi, elle a pu être le premier signe de déficit hypophysaire, s'installant même, dans l'observation de GUINET et P. GIRARD, longtemps avant les signes endocriniens. Mais dans la plupart des cas, elle s'est installée en même temps que les signes endocriniens. Elle fut le plus souvent peu sévère (entre 3.000.000 et 4.000.000), sauf dans 8 cas où le nombre des globules rouges fut inférieur à 3.000.000. Le plus fréquemment, elle est normochrome et normocytaire (21 cas); presque aussi souvent elle est hypochrome et microcytaire (16 cas); rarement elle est hyperchrome et macrocytaire (6 cas).

— Enfin, nous l'avons observée dans 15 cas d'*étiologie imprécise*, sans vérification anatomique, souvent sans critères biologiques, mais dont le tableau clinique évoquait l'insuffisance hypophysaire. Ce sont des cas d'équivalent du syndrome de SHEEHAN chez l'homme, des

cas d'apparence constitutionnelle (insuffisance génitale) et des cas d'infantilisme. Là encore, l'anémie fut peu sévère, mais peut-être davantage que dans les autres étiologies, puisque nous trouvons 8 cas sur 15, où le nombre des globules rouges est inférieur à 3.000.000. De plus, c'est dans cette catégorie seulement, que l'anémie hyperchrome est la plus fréquente : 8 cas pour 4 cas normochromes et 3 hyperchromes.

III. — Diagnostic

1° DIAGNOSTIC POSITIF

Il est basé sur l'association de l'anémie et de l'insuffisance hypophysaire :

— *La constatation de l'anémie* n'offre aucun caractère particulier. La pâleur, l'asthénie, les troubles digestifs, l'amaigrissement, l'anorexie font pratiquer des examens hématologiques révélateurs (numération globulaire, mensuration globulaire, taux d'hémoglobine). Les caractères secondaires de l'anémie sont mis en évidence par le chimisme gastrique (achlorhydrie), par la glossite et parfois par le syndrome neuro-anémique.

— *Les signes d'insuffisance hypophysaire* sont recherchés par l'interrogatoire qui précise leur début et leur mode d'installation, et qui montre l'importance des troubles génitaux et de l'atteinte de l'état général. L'examen met en évidence l'apilosité, les troubles cutanés, l'atrophie des récepteurs sexuels, les troubles de la croissance, les troubles thyroïdiens et les troubles oculaires. Enfin, les examens biologiques (F. S. H., 17 C. S., 11 O. C. S., glycémie, M. B.) font la preuve du déficit hypophysaire.

2° DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Ce diagnostic est facile lorsque *les signes d'insuffisance hypophysaire sont déjà installés* au complet, souvent depuis plusieurs années, ou sont apparus en même temps que l'anémie. Celle-ci est alors facilement rattachée à sa cause.

Mais lorsqu'on est en présence d'une *forme anémique primitive*, la difficulté est d'en trouver l'origine hypophysaire. Avant de conclure à une anémie essentielle, il faudra faire un bilan endocrinien complet, en tenant compte d'un accouchement hémorragique suivi d'aménorrhée et d'agalactie. dans les antécédents, et en recherchant des troubles génitaux (aménorrhée, impuissance, perte de la libido), des troubles des phanères (chute des poils, achromie cutanée), des troubles thyroïdiens (faciès myxœdémateux), des troubles de la croissance (infantilisme), des troubles de l'état général (amaigrissement, asthénie, anorexie, hypothermie, friilosité) ou des troubles oculaires (baisse de l'acuité visuelle, diminution du champ visuel).

La découverte de l'un de ces signes entraînera des examens de laboratoire (F. S. H., 17 C. S., 11 O. C. S., glycémie, hyperglycémie provoquée, test de Thorn, M. B., test au radio-iode), un examen ophtalmologique qui pourra révéler une hémianopsie, et un examen radiologique de la selle turcique, qui pourra mettre en évidence une hypophyse atrophique ou tumorale.

Les différentes étiologies hypophysaires (tumeurs, syndrome de SHEEHAN, myxœdème, insuffisance génitale, infantilisme, cachexie de SIMMONDS) pourront ainsi être décelées.

3° DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il peut se poser de plusieurs façons en clinique :

a) *Tantôt les signes d'insuffisance hypophysaire sont déjà notés au complet*, et il faut songer à rechercher si une anémie surajoutée n'est pas susceptible d'expliquer en partie l'asthénie observée;

b) *Tantôt l'anémie est associée seulement à un myxœdème*, dont il convient de préciser par des tests biologiques qu'il s'agit d'un myxœdème hypophysaire, le diagnostic qu'on risque de porter alors, étant celui d'hypothyroïdie pure, à forme anémique;

c) *Tantôt l'anémie est associée à une cachexie si marquée*, qu'on évoque d'abord un néoplasme, gastrique en particulier, ou une phtisie pulmonaire, jusqu'au moment où l'on retrouve par l'examen clinique et biologique, tous les tests de l'insuffisance hypophysaire;

d) *Mais il est des cas où l'anémie est à tel point le signe prédominant ou le plus précoce*, qu'on pense d'abord à une anémie essentielle.

— *l'anémie de BIERMER* est évoquée dans quelques observations d'anémie macrocytaire et hyperchrome avec achylie gastrique, d'autant plus qu'on a même pu voir des cas s'accompagnant de syndrome neuro-anémique et de glossite. Mais l'absence de mégaloblastose, l'échec des Extraits de Foie et de la Vitamine B₁₂, le caractère plus modéré et plus chronique de l'anémie, doivent faire écarter ce diagnostic, une apilosite pubienne et axillaire attirant alors souvent l'attention sur les glandes endocrines;

— lorsque l'anémie est microcytaire et hypochrome, avec achylie gastrique chez des femmes ménopausées ou plus jeunes, mais aménorrhéiques, on pense tout

naturellement à l'anémie *hypochrome* de type HAYEM-KNUD-FABER. Mais la résistance au Fer intra-veineux ou per os, constitue un signe qui ne cadre pas avec ce diagnostic. Un examen attentif permet alors de déceler des manifestations d'insuffisance hypophysaire;

— enfin, en face de toute anémie banale, quand la recherche des *hémorragies occultes* est négative, on saura mener un inventaire endocrinien et songer, entre autres, à l'insuffisance hypophysaire.

IV. — Pronostic

L'anémie influence peu l'évolution de la maladie; qui est essentiellement liée à l'état endocrinien.

— La mort est notée dans 12 observations (sur 73), et en aucun cas elle ne paraît due à l'anémie. Elle survient, le plus souvent du fait d'une affection intercurrente, pneumonie et tuberculose pulmonaire en particulier, ou d'un collapsus dû à un coma hypoglycémique.

— La durée de l'anémie est très variable, dépendant également de l'évolution endocrinienne, que l'on a pu voir s'étendre sur plusieurs années, allant d'un minimum de 2 ans à un maximum de 20 ans.

— Dans quelques observations, l'anémie a pu être corrigée, en même temps que s'améliorait l'état endocrinien, par le traitement chirurgical en cas de tumeur opérable, ou par les thérapeutiques endocriniennes dans les cas où les lésions hypophysaires ont été réversibles. Mais parfois, une amélioration endocrinienne a été obtenue, alors que l'anémie restait inchangée et non modifiée par le traitement, l'amélioration endocrinienne n'a d'ailleurs été, dans ces cas, que passagère. Enfin, dans quelques observations, l'anémie a été influencée par les

thérapeutiques antianémiques habituelles, alors que l'état endocrinien continuait à évoluer pour son propre compte. On peut penser alors qu'il ne s'agissait pas ici d'anémies hypophysaires, mais d'une association d'une maladie de BIERMER et d'un syndrome endocrinien.

— On peut donc dire que le pronostic est lié à l'étiologie et peu conditionné par l'anémie, qui évolue au long cours, la plupart du temps sans aggravation.

V. — Traitement

1° THÉRAPEUTIQUES ANTIANÉMIQUES

— *Les Extraits de Foie* ont été utilisés dans 15 observations (sur 73). Dans 9 cas ils ont été efficaces, mais 5 fois ils ont été donnés en association avec des médicaments endocriniens ou d'autres antianémiques, si bien que l'on ne peut juger leur action respective. Les 4 cas où ils furent utilisés seuls et avec efficacité, semblent être des anémies de BIERMER ayant passé inaperçues. Dans 6 cas, ils furent inactifs.

— *La Vitamine B 12* n'a été utilisée que 2 fois, sans succès.

— *Le Fer* a été utilisé dans 12 observations et 7 fois il a apporté une amélioration, ayant été employé isolément dans 5 cas. Dans les autres cas (5), il n'a eu aucun résultat ou du moins, que des résultats partiels.

— *Les transfusions sanguines* ont été pratiquées dans 2 observations avec des résultats seulement passagers, de quelques jours.

2° THÉRAPEUTIQUES ENDOCRINIENNES

1. De remplacement :

— *Les Extraits Thyroïdiens* ont été utilisés dans 21 observations (sur 73) ; 11 fois ils ont amené une amélioration de l'anémie. Mais dans ces 11 cas, 4 fois seulement ils furent employés isolément et 7 fois en association avec du Fer ou de la Testostérone, ou de la Désoxycorticostérone. Dans 10 cas, ils furent voués à l'échec.

— *La Testostérone* fut employée dans 18 observations, dont 14 fois avec succès. Parmi ces 14 succès, 10 furent dus à une association soit avec du Fer, soit avec des Extraits Thyroïdiens, soit avec la Désoxycorticostérone et 4 furent dus à un emploi isolé. Elle ne donna aucun résultat dans 4 cas.

— *La Désoxycorticostérone* a été utilisée dans 7 cas, dont 6 avec succès, mais 4 fois en association avec un autre médicament endocrinien.

— *La Cortisone* a été utilisée dans 5 cas, dont 4 avec succès où elle fut employé isolément. Une seule fois, elle n'amena pas d'amélioration.

2. De commande :

— *L'Hormone thyroïdienne* a été utilisée 4 fois, dont 2 avec succès et isolément. Dans les 2 autres cas, elle ne fut pas supportée et eut une influence néfaste.

— *Les Hormones gonadotropes* ont été employées 2 fois, et sans succès sur l'anémie. Dans les 2 cas, elles furent données isolément.

— *L'A. C. T. H.* enfin, a été utilisé 5 fois. Les 3 cas où cette hormone a été employée isolément, ne furent pas améliorés quant à l'anémie. De plus, elle ne fut pas toujours bien supportée.

3. *Les greffes de l'hypophyse :*

Elles furent pratiquées dans 2 observations (dont celle de GUINET et P.-F. GIRARD) et n'amènèrent pas d'amélioration.

3° L'INTERVENTION CHIRURGICALE

Elle a été pratiquée dans 2 observations d'adénome chromophile, dont la nôtre. Dans les 2 cas, l'anémie fut stabilisée; et dans notre cas, elle fut même améliorée, un gain de près de 1.000.000 de globules rouges ayant été obtenu.

4° INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

On peut donc dire que, d'une façon générale, les traitements antianémiques isolés ont peu d'action : les Extraits de Foie et la Vitamine B 12 sont voués à l'échec; l'opinion sur le Fer est moins univoque : employé isolément, il est efficace, mais de façon insuffisante. C'est en association avec une thérapeutique endocrinienne qu'il doit être utilisé.

Les traitements endocriniens isolés donnent également peu de résultats, alors qu'en association entre eux, ils peuvent amener une amélioration. Parmi eux, il semble que ce sont surtout la Testostérone, la Désoxycorticostérone et la Cortisone qui doivent être utilisées, l'apport des Extraits Thyroïdiens nous semblant minime, et l'action des thérapeutiques directes, inconstante.

La solution idéale nous paraît donc être l'association des thérapeutiques antianémique et endocrinienne, en utilisant en même temps le Fer, la Testostérone et la Désoxycorticostérone, la Cortisone pouvant supporter d'être utilisée isolément, en premier lieu ou dans un temps secondaire, mais toujours associée au Fer.

Enfin, l'intervention chirurgicale, lorsque les conditions en posent l'indication, est évidemment le traitement de choix des tumeurs hypophysaires et de leur anémie, les thérapeutiques antianémique et endocrinienne pouvant d'ailleurs être utilisées en temps pré et post-opératoires.

VI. — Pathogénie

L'étude clinique de ces anémies ne nous permet évidemment pas de conclure à une pathogénie. La fréquence de la constatation d'états anémiques au cours des syndromes d'insuffisance antehypophysaire est cependant troublante, et l'on serait tenté de soulever l'hypothèse de l'existence d'une hormone hématopoïétique. Ce problème a, d'ailleurs, inquiété depuis longtemps les physiologistes. Déjà, en 1931, à Buenos-Ayres, HOUSSAY, ROGER et ORIAS, dont les travaux semblent avoir été ignorés des cliniciens de l'époque, trouvaient un abaissement du taux de l'hémoglobine chez le lapin hypophysectomisé. En 1937, reprenant ces expériences sur le rat, MEYER, STEWART, THEWLIS et RUSCH, en Amérique, obtiennent par l'ablation de l'hypophyse, une anémie et une hypoplasie médullaire, et en 1941 et 1946, CRAFTS précise les caractères de l'anémie expérimentale ainsi obtenue.

L'hypothèse de l'existence d'une hormone hématopoïétique est également soutenue, en 1937 et en 1938, par FLACKS, HIMMEL et ZLOTNIK, qui obtiennent une polyglobulie chez le rat normal, après administration d'hypophyse fraîche et injection d'extrait hypophysaire purifié.

En France, ASCHKENASY en 1952, dans une remarquable étude clinique et expérimentale, se basant sur les

données acquises et sur ses travaux personnels, conclut à la participation de l'hypophyse dans la formation sanguine. Mais l'on peut se demander avec lui, si l'action hématopoïétique de l'hypophyse ne se trouve pas sous la dépendance d'une hormone diencéphalique qui lui parviendrait par la circulation générale. Son inhibition se comprendrait assez bien dans les cas de tumeurs hypophysaires où les lésions débordent toujours le cadre de l'hypophyse, mais serait plus difficile à expliquer dans la nécrose hypophysaire post-puerpérale où les lésions sont strictement limitées au tissu parenchymateux du lobe antérieur. Enfin, il est possible qu'il existe un relai dans le suc gastrique, ce qui expliquerait l'achlorhydrie que l'on a coutume de constater dans ces anémies.



CONCLUSIONS

1. Le syndrome d'insuffisance hypophysaire s'est précisé ces dernières années, à la suite des travaux de SIMMONDS et SHEEHAN, si bien qu'on peut actuellement en faire le diagnostic sur la double base clinique et biologique.

Il comporte des symptômes d'insuffisance thyroïdienne, surrénalienne et génitale qui, suivant leur groupement peuvent réaliser des formes assez variées, dont l'expression terminale reste, le plus souvent, la cachexie de SIMMONDS.

2. L'étiologie la plus fréquente semble être la nécrose hypophysaire du post-partum, mais il existe un certain nombre de cas acquis, d'origine indéterminée, ou constitutionnels. Enfin, les signes d'hypopituitarisme peuvent apparaître dans certaines tumeurs hypophysaires (adénome chromophile ou craniopharyngiome).

3. L'anémie est un signe plus fréquent qu'on ne le croirait au cours de l'insuffisance hypophysaire. Généralement sous-estimée, elle peut devenir le signe majeur ou du moins le plus précoce. Tel fut le cas, dans 4 observations lyonnaises qui nous ont fourni l'objet de cette thèse. Une forme anémique pure, de l'insuffisance hypophysaire est ainsi réalisée. Le plus souvent, cependant, l'anémie n'apparaît que secondairement, s'associant aux symptômes d'insuffisance hypophysaire.

4. L'étude hématologique n'offre rien de caractéristique. Le plus souvent, il s'agit d'une anémie normocytaire et normochrome, assez fréquemment, elle est microcytaire et hypochrome, rarement macrocytaire et hyperchrome. Seule, l'achylie gastrique est un élément

presque constant, la glossite et le syndrome neuro-anémique n'ayant été que rarement trouvés.

5. Le diagnostic se pose, dans la forme anémique pure, avec les anémies de BIERMER et de HAYEM, et dans les formes endocriniennes, avec l'anémie des hypothyroïdies.

6. Le pronostic est lié à l'étiologie, et peu conditionné par l'anémie qui évolue au longs cours, sans aggravation.

7. Le traitement est plutôt décevant : échec des traitements antianémiques, échec de la plupart des traitements endocriniens isolés. On a l'impression que l'association du Fer à la Désoxycorticostérone, à la Cortisone et à la Testostérone, influence favorablement ces anémies, l'association avec les thérapeutiques hypophysaires directes ayant une action très inconstante.



BIBLIOGRAPHIE

ASCHKENASY (A.). — *Maladie des globules rouges et désordres endocriniens. Le rôle des glandes endocrines dans l'Erythropoïèse*, « Le Sang », 1952-23-89.

ASCHKENASY (A.). — *Effets comparés d'une injection unique d'hormone corticotrope ou de Cortisone sur les cellules sanguines et sur la moelle osseuse de l'homme*, « Semaine des Hôpitaux de Paris », 10 avril 1952.

ASCHKENASY (A.), HECAEN (H.) et REBUFAT (P.). — *Etude sur la cytologie du sang et de la moelle osseuse dans les tumeurs de l'hypophyse*, « Annales de Médecine », 1952-53-493.

BAILEY et CUSHING. — « Am. J. Path. », 1928, p. 545.

BÉNARD (H.), RAMBERT (P.), BLUM (P.) et Mlle TISSIER (M.). — *Maladie de Cushing et transformation hyaline des cellules basophiles de l'hypophyse*, « Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris », 1946-70-439.

BESANÇON (F.). — *Les implantations d'Hypophyse en Hématologie*, « Semaine des Hôpitaux de Paris », 2 janvier 1952, p. 21.

BLOOM (A.) et BRYSON (C. C.). — *Aplastic Anæmia in Simmonds disease*, « Brit. Med. J. », 1948-2-75.

BOUSQUET. — « Thèse Lyon », 1934.

BOZONNET (V.). — *Contribution à l'étude de l'anémie des syndromes d'hypothyroïdie*, « Thèse Lyon », 1948.

CAMUS. — « Suppl. Paris. Méd. », 1948-2-6.

- CÉLICE, GROSSIORD et GUÉRIN. — « Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris », 1946-18-309.
- COURJON (J.). — *Formes anatomo-cliniques des Tumeurs de l'Hypophyse*, « Thèse Lyon », 1947.
- CRAFTS (R. C.). — « Endocrinology », 1941-20-596.
- CRAFTS (R. C.). — « Endocrinology », 1946-39-401.
- DAUGHADAY (W. H.), WILLIAMS (R. H.) et DALAND G. A.). — *the effect of endocrinopathies on the Blood*, « Blood », 1948-3-1342.
- ESCAMILLA (R. F.) et LISSER (H.). — *Simmonds disease*, « J. Clin. Endocrinol. », 1942-2-65.
- FLACKS (J.), HIMMEL (I.) et ZLOTNIK (A.). — « Pr. Méd. », 1937-45-1261.
- FLACKS (J.), HIMMEL (I.) et ZLOTNIK (A.). — « Pr. Méd. », 1938-46-1506.
- GROSSIORD. — « Semaine des Hôpitaux de Paris », 1948-40-1302.
- GUINET (P.), FAVRE-GILLY (J.) et GIRARD P.-F.). — *La maladie de Simmonds post-puerpérale*, « Revue lyonnaise médicale », 1952-1-21.
- HOUSSAY B.-A.), ROGER (M.) et ORIAS (O.). — « Rev. Soc. Arg. Biol. », 1931-7-248-314.
- MAC GAVACK (T. H.), SACCONI (A.), VOGEL (M.) et HARRIS (R.). — *Craniopharyngioma with panhypopituitarism*, « J. Clin. Endocrinol. », 1946-6-776.
- MAC MAHON (H. E.), CLOSE (H. G.) et HASS (G.). — « Ann. J. Path. », 1934-10-177.
- MEYER (O. O.), STEWART (G. E.), THEWLIS (B. W.) et RUSH (H. P.). — « Folia Hæmatol. », 1937-57-99.
- MOREAU (R.), BOUVIER (J.-B.) et Mlle FONTAINE (M.). — *Un cas de syndrome de Sheehan*, « Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris », 1949-46-1014.

- MULLER (P.). — *Neuroendokrine Systeme und Blutbildung*, « Verh. d. deutsch. Ges. f. im. Med. », 1935-47-449.
- NAISS (J.) et FOSS (G. L.). — *Hypopituitarism and anaemia*, « Lancet », 1947-2-35.
- PÉCHER (Y.). — *Système nerveux central et éléments figurés du sang*, « Thèse Paris », 1940.
- POUCHET. — « Thèse Lyon », 1939.
- ROTKY (J.). — *Observation clinique et radiologique d'un cas d'Acromégalie*, « Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. », 1910-14-323.
- SAINTON (P.), SIMMONET (H.), et BROUHA (L.). — *Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale*, « Masson », 1952.
- SHEEHAN (H. L.). — *Post-partum necrosis of the anterior pituitary*, « J. Path. Bact. », 1937-45.
- SHEEHAN (H. L.). — *Simmonds disease due to post-partum necrosis of the anterior pituitary*, « Quart. J. Med. », 1939-8-277.
- SHEEHAN (H. L.) et SUMMERS (V. K.). — *The syndrome of hypopituitarism*, « Quart. J. Med. », 1949-18-319.
- SILVER (S.). — *Simmonds disease*, « Arch. Int. Med. », 1933-51-175.
- SIMMONDS (M.). — *Ueber Hypophysisschwund mit tödlichem Ausgang*, « Deutsch. Med. Wochenschr », 1914-10-322.
- SIMMONDS (M.). — *Ueber Kachexie hypophysären Ursprungs*, « Deutsch. Med. Wochenschr », 1916-42-190.
- SIMMONDS (M.). — *Atrophie des Hypophysis vorder lappens und hypophysäre Kachexie*, « Deutsch. Med. Wochenschr », 1918-44-852.
- SNAPPER (I.), GROEN (J.), HUNTER (D.) et WITTS (L. J.). — *Achlorhydrea, anaemia and subacute combined degeneration in pituitary and gonadal insufficiency*, « Quart. J. Med. », 1937-30-195.

STEIGER (O.). — *Fünf Fälle von Akromegalie*, « Z. Klin. Med. », 1917-84-269.

SUMMERS (V. K.). — *The Anæmia of Hypopituitarism*, « Brit. Med. J. », 1952-1-787.

SUMMERS (V. K.) et SHEEHAN (H. L.). — *Cortisone and A. C. T. H. in Hypopituitarism*, « Brit. Med. J. », 1951-2-564.

TARDY (Mlle). — « Thèse Lyon », 1953.

WATKINSON (G.), MAC MENEMEY (W. H.) et EVANS (G.). — *Hypopituitarism, Hypogonadism and Anæmia treated with Testostérone*, « Lancet », 1947-252-631.

WITTS (J. L.). — *Pernicious Anæmia and Pituitary Insufficiency*, « Lancet », 1942-2-307.



TABLE DES MATIERES

	Pages
<i>HISTORIQUE</i>	1
<i>I. — LES SYNDROMES D'INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSIAIRE</i>	5
<i>II. — L'ANEMIE DANS LES TUMEURS HYPOPHYSAIRES AVEC HYPOPITUITARISME</i>	19
1. Cranio-pharyngiomes	19
2. Adénomes chromophobes	23
3. Conclusions	30
<i>III. — L'ANEMIE DANS LA MALADIE DE SIMMONDS PAR NECROSE POST-PUERPERALE DE L'HYPOPHYSE (syndrome de SHEEHAN)</i>	37
1. Observations	43
2. Conclusions	77
<i>IV. — L'ANEMIE DANS LES CAS D'HYPOPITUITARISME APPARENT, SANS PREUVE ANATOMIQUE ET SANS ETIOLOGIE PRECISE</i>	87
1. Equivalents chez l'homme du syndrome de SHEEHAN (Observations)	90
2. Syndromes constitutionnels (Observations)..	107
3. Syndromes d'infantilisme (Observations)....	111
4. Conclusions	116
<i>V. — ETUDE HEMATOLOGIQUE ET CLINIQUE D'ENSEMBLE DE L'ANEMIE AU COURS DES SYNDROMES D'INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSIAIRE</i>	119
<i>CONCLUSIONS</i>	133
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	135



